

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur d'Université
(Mention Sciences Physiques)

AZIDO ET AMINO-ALCOOLS DU CYCLE D
DANS LA SERIE DE LA PREGNANE - 11,20, DIONE

par

Dominique ⁵¹CHERON

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le

19 65

devant la Commission d'Examen.

Jury :	MM.	M	MOUSSERON	Président
		R	CHRISTOL	} Assesseurs
		Ph. F.	WINTERNITZ	

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur d'Université
(Mention Sciences Physiques)



AZIDO ET AMINO-ALCOOLS DU CYCLE D
DANS LA SERIE DE LA PREGNANE - 11,20, DIONE .

par

Dominique CHERON

Licenciée ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le

devant la Commission d'Examen .

Jury :	MM.	M	MOUSSERON	Président
		H.	CHRISTOL	} Assesseurs
		Ph. F.	WINTERNITZ	

LISTE des PROFESSEURS

DOYEN : B. CHARLES

ASSESSEURS : R. JOUTY, M. FALGUEIRETTES

DOYEN HONORAIRE : P. MATHIAS

<u>PROFESSEURS HONORAIRES</u> :	R. JACQUES	E. TURRIERE	J. GRANIER
	M. CASTERAS	J. SOULA	
	E. CARRIERE	G. DENIZOT	

PROFESSEURS TITULAIRES :

M. MOUSSERON	Chimie
L. EMBERGER	Botanique
Ch. BOUHET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
J.P. ROIG	Physique
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale
G. CAUQUIL	Chimie
G. COUCHET	Mécanique Supérieure
J. SALVINIEN	Chimie-Physique
A.M. VERGNOUX	Physique
J. AVIAS	Géologie
P. VIELES	Chimie
J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U.)
E. KAHANE	Chimie Biologique
J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
B. CHARLES	Mathématiques Pures

J. MOTTE	Botanique
R. JOUTY	Physique
R. LEGENDRE	Zoologie
C. CHALIN	Physique
I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
B. PISTOULET	Physique
Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
A. POTIER	Chimie Minérale
R. LAFONT	Physique
R. JACQUIER	Chimie
J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
Mme CHARLES	Mathématiques
P. CAILLON	Physique
J. ROUZAUD	Chimie
Ch. SAUVAGE	Botanique
P. DUMONTET	Physique
H. CHRISTOL	Chimie

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. DE POUQUES	Botanique (C.S.U.)
P. MURAOUR	Géophysique appliquée
Mme M. LAFON	Mathématiques
M. MATTAUER	Géologie
G. TOURNE	Chimie
L. EUZET	Zoologie (C.S.U.)
J. REMY	Géologie
G. VERNET	Biologie Animale
H. ANDRILLAT	Astronomie
P. DEMANGEON	Géologie
A. BONNET	Botanique
J.P. LAFONT	Mathématiques
C. DELOUPY	Physique
L. GRAMBAST	Botanique
A. SAVELL	Physique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555624_0016

MAITRES DE CONFERENCES :

Melle	PIREYRE	Botanique
Mme	Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U.)
	E. GROUBERT	Physique
Mme	H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
	A. STEINER	Psychophysiologie
	G. LAMATY	Chimie
	R. GAUFRES	Chimie
	F. PROUST	Géologie
	A. BASSOMPIERRE	Physique
	A. MARTINEAU	Mathématiques
	R. MARTY	Physiologie Animale
	M. MAURIN	Chimie
	J.J. SOULIER	Chimie (C.S.U.)
	J. PARIS	Biologie Animale (C.S.U.)
	P. MOLINO	Mathématiques (C.S.U.)
	M. ROBY	Mathématiques (C.S.U.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT :

	M. LEFRANC	Mathématiques
	A. STURER	Mathématiques
Melle	A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U.)
	M. CECCHI	Physique (C.S.U.)
	M. BOUGNOT	Physique (C.S.U.)

SECRETAIRE PRINCIPAL :

E. SIAU

A MA FEMME, A MON FILS,

A MON PERE, A MA MERE,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur MOUSSENON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur le Docteur WINTERNITZ

Directeur Scientifique au C.N.R.S.

A V A N T P R O P O S

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour son enseignement, ainsi que pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter de présider cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon sincère dévouement et de mon entière gratitude.

Je remercie particulièrement Monsieur le Docteur WINTER-NITZ qui m'a guidé au cours de ces trois années, avec compréhension et même sympathie indulgence. Ses grandes connaissances et son sens profond de la recherche resteront pour moi un exemple.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur le Professeur CHRISTOL pour son enseignement ainsi que pour l'honneur qu'il m'a fait de siéger à ce jury.

Je tiens à exprimer ma gratitude aux services de spectrographie et de microanalyse dont l'aide m'a été indispensable pour la réalisation de ce travail.

Que le Professeur Ch. ENGEL de l'Université Laval, Canada veuille bien recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance pour m'avoir procuré le produit de départ nécessaire.

Je veux exprimer toute ma sympathie à mes camarades de laboratoire, ainsi qu'au personnel des services techniques.

Enfin, j'adresse mes remerciements au Centre National de la Recherche Scientifique dont l'aide matérielle m'a permis d'effectuer ces recherches.

I N T R O D U C T I O N

Les transformations du squelette stéroïde, ainsi que les diverses substitutions, sont susceptibles d'en accroître ou d'en modifier considérablement l'activité physiologique. En particulier, l'introduction d'un substituant en position 17α , affecte les propriétés anaboliques, progestatives, glucocorticoïdes et de régulation électrolytique de ces composés (1). Divers substituants ont été utilisés. Ainsi les propriétés pharmacologiques de la progestérone, ont été augmentées par l'introduction en 17α de groupements acyloxy (2), alcooxy (3), halogéno (4,5,6) et alkyl (7,8,9).

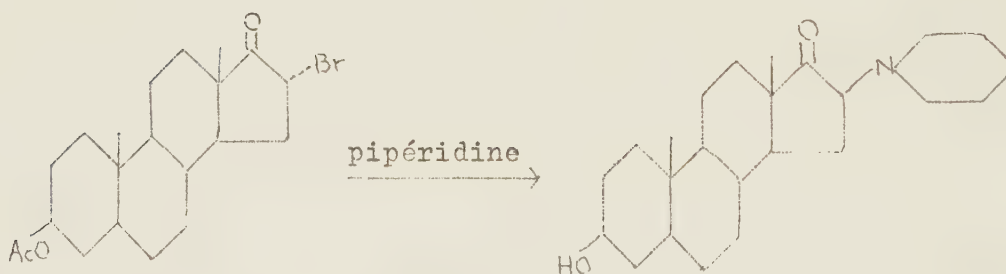
L'importance de la liaison hydrogène, soit intramoléculaire avec la 20-cétone, soit avec les différents systèmes enzymatiques, dans le cas particulier de la substitution $17\alpha\text{OH}$, a été reconnue, ainsi que celle, plus subtile, du volume du reste attaché à cette position.

Il semblait donc, que les raisonnements sur les relations entre la structure et l'activité physiologique pourraient être facilités par la présence d'un groupement basique en 17α , susceptible de donner lieu à diverses interactions plus prononcées.

Cependant, il est à noter que les exemples d'introduction de substituants azotés dans une structure stéroïde, en vue d'en modifier l'activité, ne sont pas très nombreux (11,18) si l'on fait abstraction des composés du type aza-stéroïdes.

Le problème synthétique de l'obtention de stéroïdes 17α aminés pourrait recevoir de multiples solutions. Il n'avait pas été envisagé à notre connaissance, avant l'étude initiale de Ch.R. ENGEL et Ph.F. WINTERNITZ (10), concernant l'ouverture de 16β 17β époxydes par l'ion azide, dont ce travail est la suite.

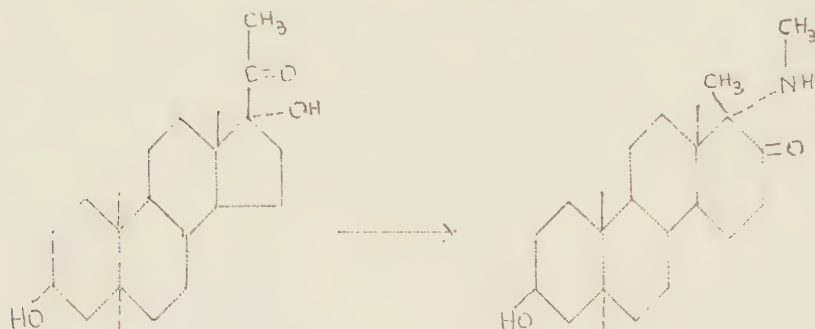
Certains dérivés azotés en 17 du type pyrazoline (19) ne rentrant pas dans le cadre de cet étude, la littérature ne mentionne (20) que la formation directe, de composés 16β amino, par action de bases hétérocycliques, telles que la morpholine et la pipéridine sur le dérivé 16β bromo correspondant.



Récemment le même auteur (21) a pu décrire dans un brevet l'obtention de dérivés 16β amino 17α hydroxy par ouverture d'un époxyde 16α , 17α dans la série du pregnane-11-désoxy.

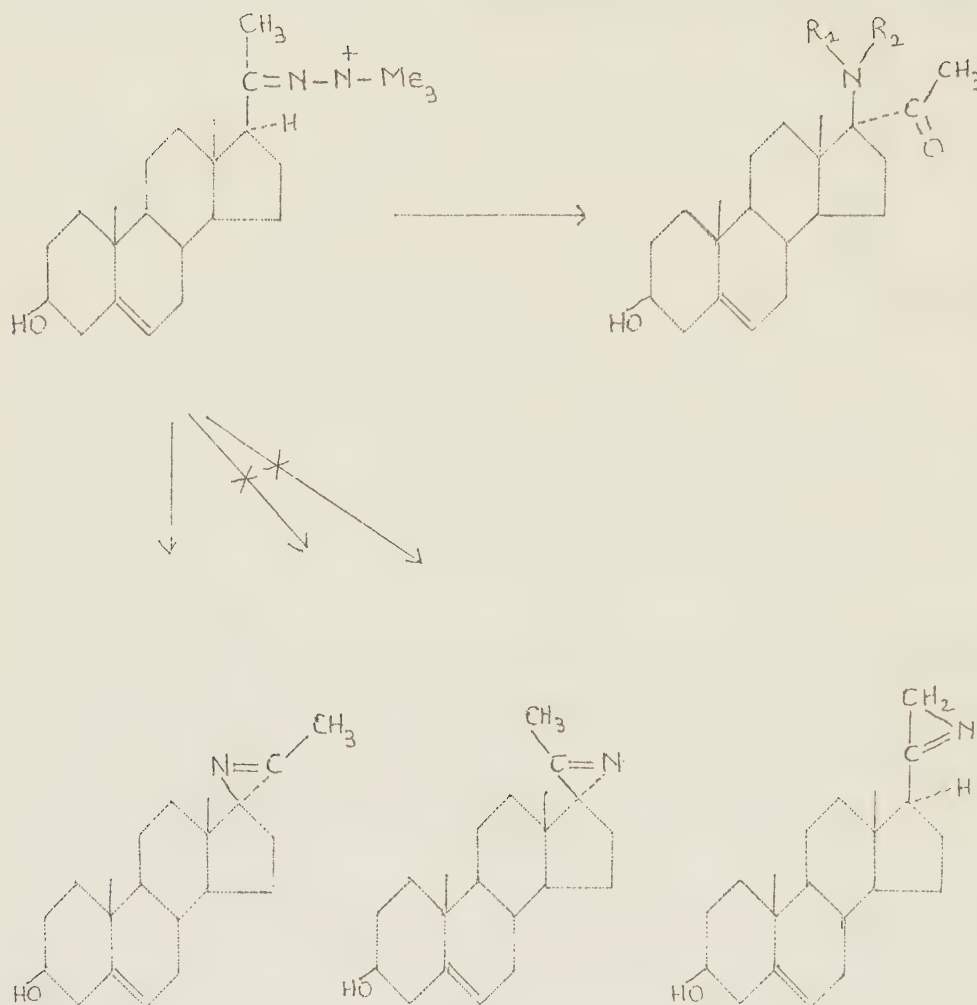
Souvent, au cours de ce type de réaction, comme nous aurons l'occasion de la voir, le cycle D subit une transformation. Ainsi, l'ac-

tion de la méthylamine ou de l'ammoniaque, décrite par D.F. MORROW et Coll. (22) sur de nombreux stéroïdes possédant un hydroxyle en α d'une cétone, mène à un réarrangement en D-homo - α - amino-cétone.



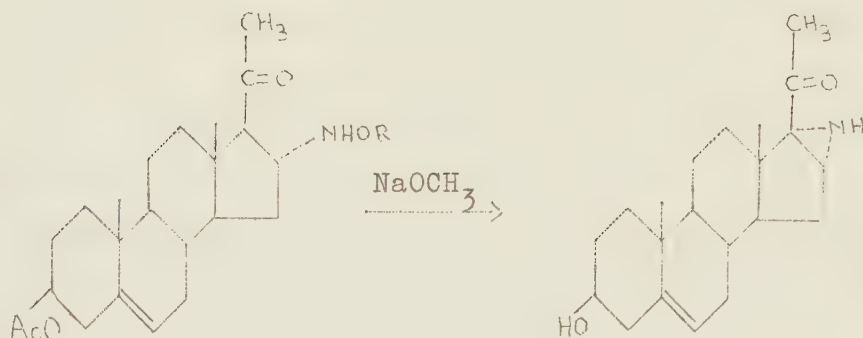
Les mêmes auteurs (23) parviennent à la synthèse de la 17 β amino 17 - isoprogesterone, en mettant en oeuvre un réarrangement de NEBER (24). La diméthylhydrazone d'un 20-cétostéroïde, est transformée en iodométhylate d'ammonium quaternaire puis, traitée par l'éthylate de sodium en solution alcoolique, et soumise à une hydrolyse acide. En fin de réaction, ils obtiennent, à côté du produit de départ, la 17 β -amino 17 α -pregnane correspondant.

Il est à noter que ce résultat dépend en grande partie de la base utilisée. Ainsi avec le sel de sodium du 2,2,2 trifluoroéthanol dans l'alcool correspondant et à reflux, on récupère le produit de départ intact. Par contre, le traitement à l'isopropylate de sodium dans l'alcool isopropylique, conduit à une azirine.



Tout récemment G. DREFAHL, K. PONSOLD et coll. (25) ont abouti à la synthèse de composés 16α , 17α amino, dans la série du pregnane, par action du méthanolate de sodium sur les composés 16α -méthoxyamino et 16α -éthoxyamino correspondants. L'ouverture de ces amines cycliques, ou de leurs stéréoisomères 16β , 17β sera peut-

être une voie d'accès aux dérivés 17 α -amino substitués.



Comme nous l'indiquions succinctement au début de cette introduction, le travail que nous présentons a été commencé par le Professeur WINTERNITZ lors de son séjour à l'Université Laval à Québec dans les laboratoires du Professeur Ch.R. ENGEL.

Par ouverture du 3 α -acétoxy 16 β , 17 β -oxydo pregnane 11,20-dione, il a obtenu le 3 α -acétoxy 16 ξ -hydroxy 17 α -azido pregnane 11,20-dione.

Ayant montré que l'ouverture de ce β -époxyde se produit dans le sens prévu, donnant un dérivé 17-azide, il s'attendait à pouvoir attribuer la conformation 17 α -azido 16 β -hydroxy trans (quasi-diaxiale) au produit de l'azidolyse et par conséquent la même conformation aux aminoalcools et autres dérivés qui en découlent.

Mais un certain nombre de raisons lui font enettre des doutes sérieux sur une telle conformation diaxiale et tout en assignant, les configurations 17 α et 16 β , il se réserve la possibilité d'effectuer une étude plus poussée permettant d'élucider le problème.

C'est dans ce but que nous avons été amené à reprendre les différentes étapes menant à cet azido-alcool et à en étudier la structure.

Afin de pousser plus loin cette étude structurale, nous avons aussi effectué l'azidolyse de la 3 α -hydroxy 16 α , 17 α -oxydo pregnane 11,20 dione.

Dans ces deux séries, il nous est alors apparu que la transformation d'azido-alcool en amino-alcool ne permettait pas d'isoler avec un rendement convenable les intermédiaires nécessaires pour continuer la synthèse vers des dérivés 17-amino 16-désoxy. Il semblait que des réactions secondaires, mettant en jeu la 20-cétone devaient avoir lieu à ce stade et qu'il y avait lieu d'essayer de la protéger. Les essais de formation d'éthylènedioxycétal sur la 3 α -acétoxy pregn-16-ène 11,20 dione furent vains mais la réaction fut réalisée sur les 16 α , 17 α - et 16 β , 17 β -époxydes correspondants.

L'étude de l'azidolyse de ces époxydes a pu être alors effectuée et les produits d'ouverture ont été comparés à ceux provenant des époxydes dont la 20-cétone était libre.

Au cours de ces travaux de synthèse, nous avons été amené à déterminer de nombreux spectres de R.M.N. et il nous a été aussi possible de réunir nos résultats en une étude concernant les règles d'additivité de ZURCHER et la mobilité de la position du méthyl en C₂₁ en fonction des divers substituants sur le cycle D.

Nous divisons donc notre exposé en trois parties :

- I - Azidolyse des 16-17 époxydes.
- II - Ouverture du 16 α -17 α époxyde par quelques amines cycliques
- III - Etude de la Règle d'additivité en R.M.N. dans les stéroïdes en fonction des substitutions sur le cycle D.

P R E M I E R E P A R T I E

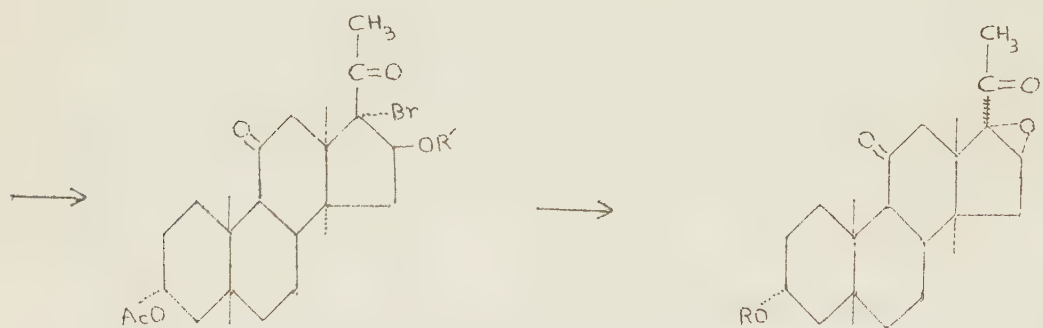
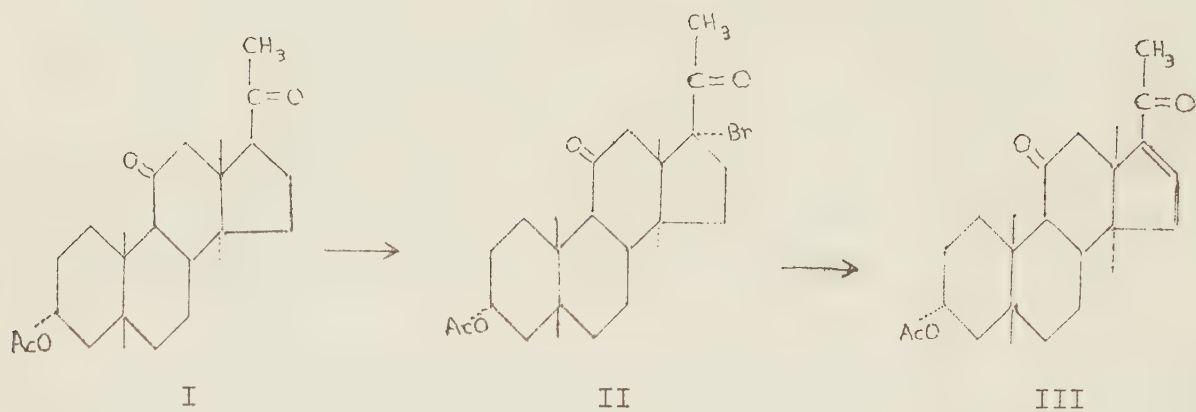
Cette première partie est limitée à l'étude de l'ouverture des 16,17-époxydes par l'azothydrate de sodium.

A - AZIDOLYSE DU 3 α -HYDROXY 16 β , 17 β -OXYDO PREGNANE 11,20-DIONE (VI)

Pour notre étude nous avons utilisé, comme produit de départ le 3 α -acetoxy pregnane 11,20 dione (I) qui, par action du N-bromo succinimide, mène au 3 α acetoxy 17 α bromo pregnane 11,20 dione (II) (26-27), puis par déshydrobromation avec le chlorure de lithium dans le diméthylformamide, au 3 α -acetoxy pregn-15 α ne 11,20 dione (III). Ces différentes étapes sont déjà décrites dans la littérature (28). L'action du N-bromoacetamide (29,30) sur ce pregnène donne le 3 α -acetoxy 16 β -hydroxy-17 α -bromo pregnane 11,20-dione (V) qui, en milieu basique, conduit, après réacétylation, au 3 α -acetoxy 16 β , 17 β oxydo isopregnane 11,20-dione (VII). Ces réactions ont déjà été étudiées dans la série 11-de~~oxo~~o, où la structure β -époxyde a été démontrée par réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium, en 16 β -hydroxypregnane (31).

L'ammonolyse du β -époxyde (VII) dans la série 11-oxo, dans différentes conditions de température et de concentration, n'a pas donné de résultats satisfaisants.

T A B L E A U I

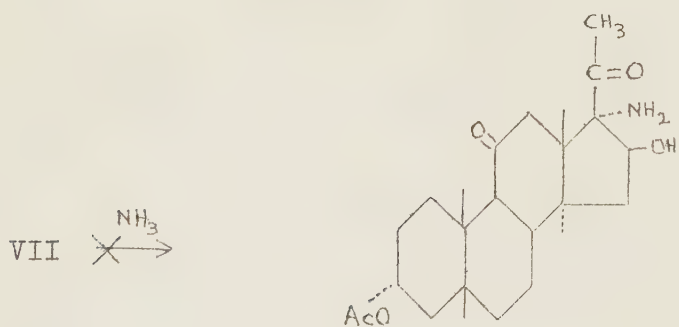


IV $R' = H$

V $R' = Ac$

VI $R = H$

VII $R = Ac$



Et c'est ainsi que l'ouverture de cet époxyde par l'azidure de sodium a été tentée. L'intérêt de la formation d'un azido alcool, si elle était possible, serait de permettre d'essayer ultérieurement d'éliminer le 16-hydroxy sans avoir à protéger préalablement l'amine en 17. En effet, l'ion azide réagit de façon très satisfaisante sur le β époxyde, conduisant à partir du 3 α -acetoxy 16 β , 17 β -oxydoiso-pregnane 11,20-dione (VII) à un mélange d'azido-alcool 3 α -acetoxylés (IX) et 3 α -hydroxylés (VIII). Ce dernier étant obtenu avec un excellent rendement directement à partir du β -époxyde 3 α -hydroxylé (VI).

Enfin, les deux azido-alcools conduisent au même diacétate (X) par acétylation conventionnelle, à température ambiante ce qui montre tout de suite que l'hydroxyle se trouve en 16 et non en position tertiaire en 17. Les spectres infra-rouges correspondent à ceux attendus pour ces structures. On note en effet, une bande intense correspondant à l'azide à 2100 cm^{-1} et l'absence totale de toute bande pouvant correspondre à un hydroxyle libre.

Les spectres de R.M.N. dans le benzène et dans le deutéro-chloroforme montrent que l'ouverture de l'époxyde s'est effectuée sans transposition, la bande caractéristique du $\text{CH}_3\text{-CO}$ étant située à $\tau = 7,73$.

L'oxydation chromique de l'azido-alcool IX conduit à la 3 α -acetoxy 17 α -azido pregnane 11,16,20-trione. Nous avons là, la preuve chimique de la position de l'hydroxyle en 16.

L'ouverture du β époxyde se produit donc par une attaque de l'ion azide dans le sens prévu pour un β époxyde et qui devrait normalement mener à un composé 17 α azido 16 β hydroxy trans (quasi diaxial).

Cependant diverses raisons nous permettent de lui attribuer la configuration 17 α -azido 16 α -hydroxy.

En premier lieu, l'étude des variations de pouvoir rotatoire moléculaire, montre que l'azido alcool obtenu ne se comporte pas, comme s'il possédait un hydroxyl en 16β . FIESER et FIESER (32) donnent un tableau fournissant la contribution à la rotation moléculaire $[M]_D$, des hydroxyles et acetoxyles en position 16α et 16β .

Positions	$16\alpha\text{OH}$	$16\alpha\text{OAc}$	$16\beta\text{OH}$	$16\beta\text{OAc}$
$\Delta [M]_D$	- 59	- 298	+ 38	+ 102

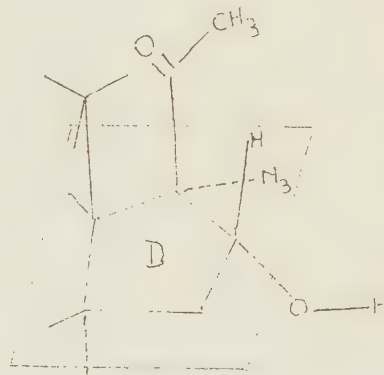
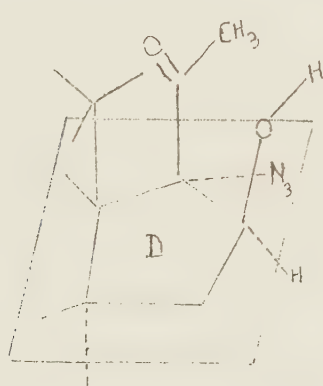
Il est évident que nous ne pouvons pas faire une étude des variations absolues de rotation moléculaire. En effet, pour mesurer la contribution relative au 16OH , il faudrait connaître, à priori, la contribution du 17α -azide, et nous ne la connaissons pas.

Cependant, nous voyons, d'après FIESER, que la variation relative de rotation moléculaire entre le 16-OH et le 16 -acétate doit être négative (-239) dans le cas d'un 16α tandis qu'elle est positive dans le cas d'un 16β (+64).

Or, le pouvoir rotatoire moléculaire du 3α acetoxy 16 -hydroxy 17α -azido pregnane $11,20$ -dione est : $[M]_D = -32^\circ$ tandis que celui du diacetate correspondant est : $[M]_D = -211^\circ$. La différence correspondant à l'acétylation du 16 - hydroxyle est donc à rapprocher de celle décrite pour un $16\alpha\text{OH}$.

L'étude des spectres de R.M.N. donne une nouvelle contribution à l'établissement de cette configuration. On sait que la position des signaux correspondant aux méthyl C_{18} et C_{19} des stéroïdes varie en

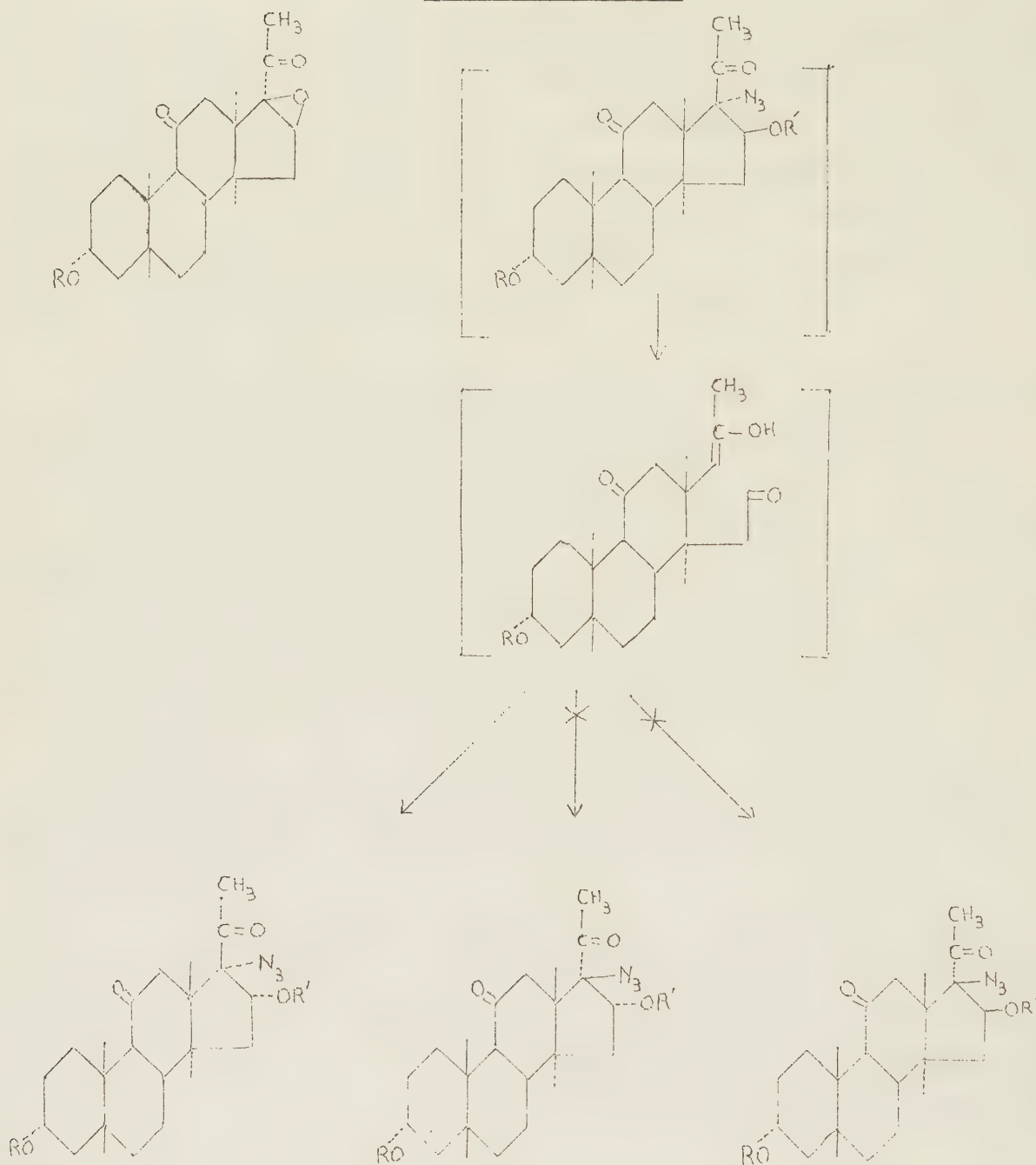
fonction des diverses substitutions (33). Cette question sera d'ailleurs traitée en détail dans le chapitre III. Restreignant la discussion au problème ci-dessus, remarquons seulement que pour les influences à longues distances, le déplacement vers les champs faibles est maximum lorsque le substituant se trouve par rapport au méthyl considéré dans une position 1-3 diaxiale. Ce qui signifierait dans notre cas particulier qu'un 16β OH et surtout un 16β acétate déplaceraient fortement le signal vers les champs faibles, tandis qu'un 16α OH ou 16α -acétate n'aurait qu'une influence minime.



Nous pouvons alors comparer l'azido-alcool IX, dont le méthyl en C_{18} résonne à $\tau = 9,41$ au 3α -acétoxy 5β pregnane, 11,20 dione (I) de référence, dont le même méthyl résonne à $\tau = 9,44$. La variation vers les champs faibles qui est très minime ($\Delta\delta = + 0,03$ ppm) confirme la position 16α de l'hydroxyle.

L'incrément correspondant à un 16β OH authentique, mesuré sur la 3α -acétoxy 16β -hydroxy 17α -bromo 5β pregnane 11,20-dione est de $\Delta\delta = + 0,40$ ppm. (voir les tableaux du chapitre III).

Nous pensons donc pouvoir décrire le produit IX comme étant la 3α acetoxy 16α -hydroxy 17α -azido pregnane 11,20-dione. De plus lors de la rédaction de cette étude,



VIII R = H R' = H

IX R = Ac R' = H

X R = Ac R' = Ac

il nous a été possible de comparer notre résultat à un travail analogue non encore publié, effectué sur la série du 3β -hydroxy 5α -pregnane 11,20 dione (34). Nous voulons remercier ici Monsieur le Professeur NATHANSOHN d'avoir accepté de nous communiquer ses divers résultats, avant publication. Notons cependant que l'azidolyse du β époxyde a été effectuée dans le diméthylsulfoxyde, et catalysée par l'acide sulfurique à 98%, en milieu anhydre, selon la méthode de PONSOLD (35).

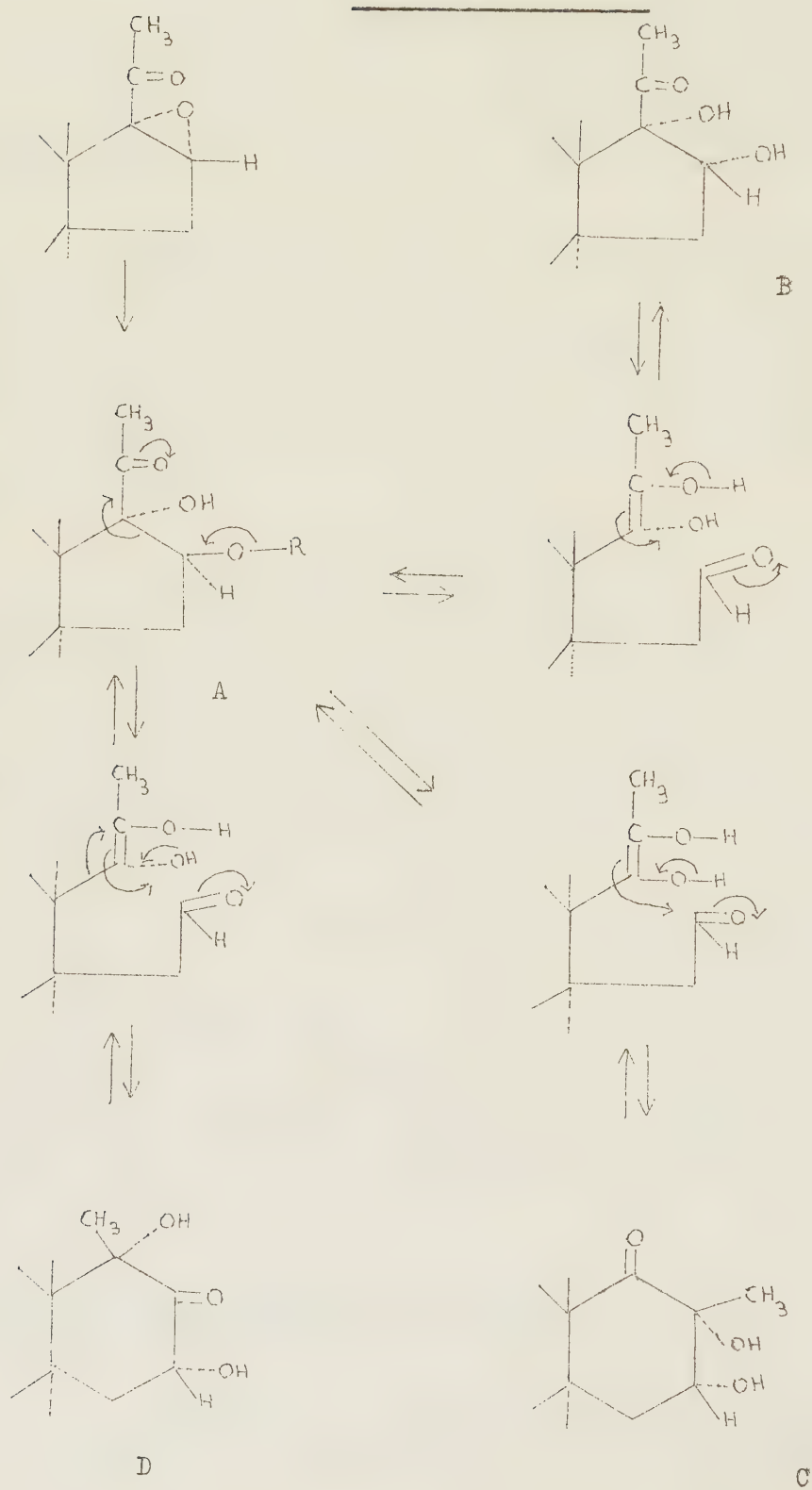
Cet auteur isole ainsi trois azido-alcools isomères : le 3β -acetoxy 16β -hydroxy 17α -azido 5α -pregnane 11,20-dione, le 3β -acetoxy 16α -hydroxy 17α -azido 5α -pregnane 11,20-dione et le 3β acetoxy 16α -hydroxy 17β -azido 5α , 17α pregnane 11,20-dione. En comparant notre azido-alcool (IX) avec la 3β -acetoxy 16α -hydroxy 17α -azido 5α -pregnane 11,20 dione, tant sur le plan des variations de rotation moléculaires que sur celui des positions des signaux de R.M.N. nous obtenons une totale concordance quant à leur grandeur et leur sens.

Il apparait ainsi que l'ouverture du β -époxyde donne bien le composé attendu, c'est-à-dire, le 17α -azido 16β -hydroxy, qui doit s'isomériser ensuite en 17α -azido 16α -alcool.

S. BERNSTEIN (36-37) observe et décrit une telle isomérisation 16β -OH en 16α -OH, lors de la saponification dans des conditions basiques très variées (potasse, méthanolate de sodium, carbonate ou bicarbonate de sodium) du 16β 21-diacetoxy 17α -hydroxy pregn-4ène 3,20-dione, conduisant, dans tous les cas, à la 16α , 17α 21-trihydroxy pregn 4ène 3,20 dione.

Cette épimérisation est attribuée à un mécanisme retroaldolique déjà utilisé par WENDLER et coll. pour élucider le problème de la formation de composés D-homo à partir de 16β , 17α -dihydroxy-stéroïdes (38).

T A B L E A U III



D'ailleurs BERSTEIN, met en évidence par une chromatographie très fine, l'existence de deux produits supplémentaires isomères du 16 α , 17 α diol (B) auxquels il attribue les deux structures possibles D-homo (C et D), le produit C étant bien plus abondant que le produit D.

Notons que lors de l'ouverture du β époxyde par l'azidure de sodium, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer l'absence complète de composés D-homo, bien que le produit principal soit obtenu avec un excellent rendement (90%). Mais, nous verrons plus loin, que l'ouverture de l' α époxyde par une base cyclique nous a mené principalement à un produit D-homo.

Les réactions de passage du composé A et du composé B à la forme retro-aldol, sont équilibrées et il faut une raison particulière pour que la superposition de ces deux équilibres fasse passer la forme A à la forme B. Il s'agit sans doute, de l'influence du méthyl en C₁₈ qui donne la préférence à la forme 16 α -OH. Il est aussi possible, que les liaisons hydrogènes dans un 16 α 17 α -diol exercent une action en faveur de cette dernière configuration.

Lors de l'ouverture du β -époxyde par l'azohydrate de sodium, effectuée, comme nous l'avons fait, dans l'alcool en milieu non anhydre, nous n'isolons que le composé 16 α -OH. L'isomérisation a donc été totale, car elle était favorisée par la présence d'un solvant hydroxylé. Tandis que NATHANSOHN, opérant dans le diméthylsulfoxyde anhydre, obtenait la présence des trois isomères, les réactions étant alors équilibrées.

ETUDE DE LA TRANSFORMATION AZIDE $\rightarrow$ AMINE

L'hydrogénation catalytique (39) du 3 α , 16 α -dihydroxy, 17 α -azidopregnane 11,20-dione (VIII) et du 3 α -acétoxy 16 α -hydroxy

17 α -azidopregnane 11,20 dione (IX) ne permet pas d'isoler les amine-alcools correspondants cristallisés, autrement que sous forme de chlorhydrate. Le spectre I.R. montre bien la présence d'une fonction amine, ainsi que la totale disparition de la fonction azide.

Une tentative de diazotation du chlorhydrate de XI a été effectuée (40). Le résultat de cette diazotation pouvait nous confirmer présence d'une amine en 17 α par la formation d'un composé D-homo. Malheureusement, il n'a pas été possible de cristalliser les résidus de cette réaction, alors que le spectre infra-rouge, pris sur une mousse, indique la disparition des bandes amines.

La réduction de IX a aussi été essayée par l'action de l'hydrazine hydratée en présence de nickel Raney, selon la méthode décrite par PONSOLD (41) Mais il est impossible d'obtenir un produit cristallisé bien que l'infra rouge montre la présence d'une fonction amine. L'acétylation conventionnelle de XI mène au 3 α , 16 α -diacétoxy 17 α -acétanilopregnane 11,20-dione (XIII) qui est obtenu cristallisé après deux chromatographies sur silicagel, avec un rendement assez faible. L'infra-rouge en évidence les bandes amides à 1640 cm^{-1} et 1540 cm^{-1} et la rotation moléculaire négative confirme encore la configuration 16 α .

L'hydrogénation catalytique, aussi bien que la réduction par l'hydrazine hydratée, effectuée sur le 3 α , 16 α -diacétoxy 17 α -azidopregnane 11,20 dione X ne mène pas non plus comme on pouvait s'y attendre au 3 α , 16 α -diacétoxy 17 α -amino stéroïde correspondant ; on assiste à la formation exclusive d'un produit neutre, directement isolable par cristallisation et dont le spectre I.R. montre les bandes à 3400 cm^{-1} (3450 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} (acétate) $1710\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ (CO) et deux fortes bandes amides à 1680 cm^{-1} et 1500 cm^{-1} . L'acétylation de ce produit conduit à un produit identique à celui provenant de l'acétylation de 3 α -acétoxy 16 α -hydroxy 17 α -amino pregnane 11,20 dione XI. Nous sommes en présence du produit de migration du radical acétyl de l'oxygène vers l'azote.

Si l'on admet avec la totalité des auteurs (42) que la migration $O \rightarrow N$ -acyl exige la formation intermédiaire d'une hydroxy-oxazolidine, l'occurrence de la transformation ci-dessus, est encore une raison supplémentaire tendant à prouver chimiquement la structure 17α - 16α (cis) de l'azido-alcool (IX).

Vanderwerff (43) a déjà montré que, l'hydrogénation catalytique au platine en milieu neutre, du benzoate de l'azido-2 cyclohexanol trans s'accompagne de migration $O \rightarrow N$, alors qu'elle n'a pas lieu dans la série cyclopentanique.

Ajoutons que NATHANSOHN (loc. cit.) n'observe pas cette migration lors de l'hydrogénation catalytique du 17α -azido 16β -acétate dans la série 5α .

Par ailleurs, F. WINTERNITZ a montré déjà (loc. cit.) que la réduction du $5\alpha,16\alpha$ -diacétoxy 17α -azido pregnane 11,20-dione (X) par le nickel Raney spongieux, selon un mode opératoire décrit par Anderson (44) permet d'isoler un deuxième produit neutre, peu polaire que l'on obtient cristallisé après chromatographie. L'analyse montre la perte d'une molécule d'eau par rapport à l'amine attendue et une forte bande mince paraît à 1670 cm^{-1} ($C=N$) dans l'I.R. Il semble donc que ce produit soit une oxazoline caractérisée par l'obtention facile de son picrate. La formation d'oxazoline est très fortement compatible avec la structure 16α OH que nous avons démontré plus haut.

Nous avons donc montré que le problème de l'introduction d'une fonction amine en 17α pouvait théoriquement trouver une solution par azidolyse d'un β -époxyde, bien que les rendements soient faibles, vraisemblablement à cause des réactions secondaires impliquant la réactivité de la fonction carbonyle en position 20.

Il reste évidemment le problème de l'obtention de composés 16 desoxy, dont une solution a été envisagée (10), par réduction à l'hydrure d'aluminium et de lithium d'un 16 tosylate, soit avec hydrogénéation simultanée de la fonction azide en 17, soit encore avec passage préalable au 17 α -amino 16 α tosylate par réduction catalytique. La réduction par l'hydrure envisagée amènerait bien entendu la réduction des carbonyles non protégés en 11 et en 20.

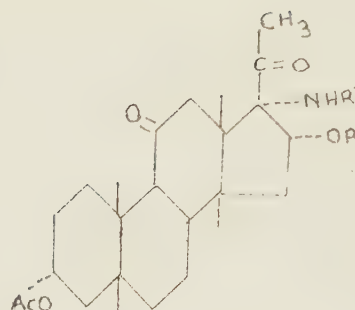
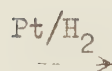
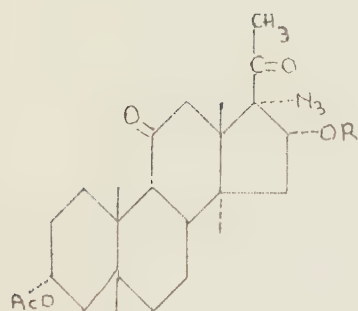
En effet l'azidoalcool (XI) donne facilement avec un rendement très acceptable un 17 α -azido 16 α -tosylate (IXa) puis par hydrogénéation catalytique au platine un 17 α -amino 16 α -tosylate (XIa) et par acétylation le 17 α -acétamide 16 α tosylate (XIIf).

De façon parallèle l'azido alcool IX, donne par action du chlorure de méthane-sulfonyl, un 17 α -azido 16 α -mesylate (IXb) qui n'a pu être obtenu cristallisé. Cependant son hydrogénéation, dans des conditions identiques à celles utilisées pour le tosylate, conduit au 17 α -amino 16 α -mesylate (XIb) parfaitement cristallisé et par acétylation au 17 α -acetamide 16 α -mesylate (XIIf).

La réduction du 17 α -azido 16 α -tosylate (IXa) par un grand excès d'hydrure double d'aluminium lithium, dans le tétrahydrofurane, conduit à un produit brut, dont les spectres U.V. et I.R. montrent une élimination complète du reste tosylate et qui a été acétylé dans des conditions données comme suffisantes pour l'acétylation de 11, 20 -dihydroxy stéroïdes (45). Cependant il n'a été possible d'isoler aucun produit cristallisé, même après des chromatographies répétées sur alumine. L'oxydation chromique de l'huile brute obtenue n'a pas permis d'obtenir non plus de substance cristallisable.

Par contre, la réduction du 17 α -amino 16 α -tosylate (XIa) par l'hydrure double, a permis de séparer, par cristallisation à partir du produit brut de la réaction, une première substance, homogène

T A B L E A U IV



IX R=H

X R=Ac

IXa R=Ts

IXb R=Mes

XI R=H R'=H

XII R=H R'=Ac

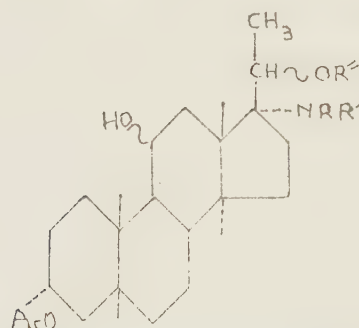
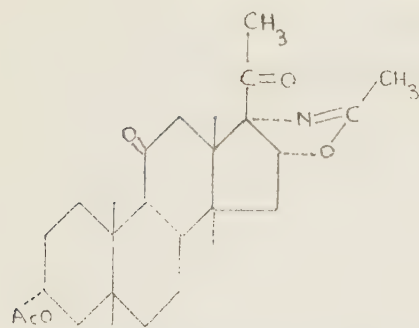
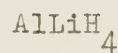
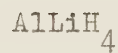
XIII R=Ac R'=Ac

XIa R=Ts R'=H

XIIa R=Ts R'=Ac

XIb R=Mes R'=H

XIIb R=Mes R'=Ac



en chromatographie sur couche mince. Le spectre I.R. présente une large absorption entre 3300 et 3600 cm^{-1} , ainsi qu'une série de bandes complexes entre 1000 et 1090 cm^{-1} . Toute absorption due au 16 tosylate, soit en I.R. soit en U.V. a totalement disparue.

Malgré des sublimations répétées, les valeurs analytiques pour C-H diffèrent de celles correspondant à un 3,11,20-trihydroxy 17 - amino-pregnane ; mais la différence n'est pas suffisante pour écarter la possibilité de cette structure, car l'acétylation à chaud de cette substance donne après chromatographie sur silicagel, un premier produit cristallisé dont les valeurs analytiques et le spectre I.R. sont parfaitement en accord avec la présence d'un diacetamide en 17, acétylé en 3 et en 20 mais possédant un OH libre en 11, dont l'acétylation, on le sait requiert des conditions plus énergiques.

Par élution avec un solvant plus polaire, on isole un second produit d'acétylation, auquel on peut attribuer la structure d'un 3 α -acetoxy 17 α -acétamide avec des hydroxyles libres en 11 et en 20, correspondant à l'acétylation plus incomplète de l'aminotriol formé par réduction à l'hydrure de (XIa).

La réduction par l'hydrure double du 3 α -acétoxy 17 α - amino 16 α -tosylate est donc susceptible de conduire à des intermédiaires 16 -desoxy représentant une solution partielle du problème posé. Mais les résultats obtenus montrent qu'un blocage éventuel de la fonction 20-cétone reste une condition indispensable.

II - OUVERTURE PAR L'AZIDURE DE SODIUM DU 3 α -HYDROXY 16 α , 17 α -OXYDO-PREGNANE 11,20-DIONE (XIV)

Le 3 α -hydroxy 16 α , 17 α -oxydopregnane 11,20 dione est obtenu à partir du pregn-16ène (III) par l'action de l'eau oxygénée et

de la soude (46). L'ouverture par l'azothydrate de sodium, en solution alcoolique donne après acétylation conventionnelle un produit cristallisé qui s'avère être le 3 α -acetoxy 17 α -hydroxy 16 β -azido pregnane 11,20-dione (XVII). En effet, l'analyse montre qu'il s'agit d'un monoacétate et l'infrarouge présente une bande intense à 2100 cm^{-1} correspondant à l'azide, ainsi qu'une bande alcool à 3495 cm^{-1} , correspondant à l'alcool tertiaire en 17.

L'ouverture de l' α -époxyde s'est donc produite dans le sens normal (50), donnant un 17 α -OH qui ne peut être acétylé dans les conditions usuelles.

L'hydrolyse ménagée de (XVII) par l'acide perchlorique, permet d'obtenir le 3 α , 17 α -dihydroxy 16 β -azido pregnane 11,20-dione (XVI) cristallisé. Rien ne permet de douter de la configuration 17 α -hydroxy 16 β -azide trans, quasi diaxial, de ce composé.

Aucun processus retro aldolique ne pourrait avoir lieu, comme dans le cas des 17-azido 16-alcool.

La réduction de cet azido alcool (XVII) par l'hydrazine hydratée, en présence de nickel Raney (41) donne un produit huileux qu'il n'est pas possible de cristalliser. L'infrarouge montre cependant la disparition totale de la bande azide à 2100 cm^{-1} et l'apparition d'une forte absorption à 3400 cm^{-1} , ainsi qu'une large bande amine vers 1640 cm^{-1} . Il est possible qu'une réaction de l'hydrazine avec la 20 cétone amène des produits secondaires. L'acétylation de l'huile brute obtenue ne permet pas non plus d'obtenir, malgré chromatographies répétées, un produit cristallisé. L'infrarouge indique bien une bande amide I à 1652 cm^{-1} , mais la bande amide II est absente. La formation d'une oxazoline a été envisagée mais la bande OH à 3470 cm^{-1} , encore présente, infirme cette supposition.

La réduction catalytique de l'azido alcool (XVII) permet au contraire d'obtenir un produit cristallisé mais il ne nous a pas été possible jusqu'à présent d'établir sa structure exacte.

En premier lieu, les valeurs analytiques obtenues ne coïncident pas avec celles attendues pour un 3 α -acétoxy 17 α -hydroxy 16 β -amino pregnane 11,20-dione bien que l'I.R. montre la présence d'une bande à 3480 cm^{-1} et une bande faible à 1658 cm^{-1} attribuables à la présence d'un hydroxyle et d'une amine, la fonction 3 α -acétate étant toujours présente.

La somme des pourcentages du bilan complet analytique est, par ailleurs, trop éloignée de 100 (96,41) pour permettre le calcul d'une formule brute. La purification des échantillons a été recommencée plusieurs fois, et le séchage a été particulièrement soigné. Nous noterons à cette occasion que nous avons fréquemment remarqué un défaut en carbone dans les analyses de stéroïdes contenant de l'azote; il faut peut être expliquer ce fait par la formation de composés volatils carbone-azote, échappant à la mesure.

Un essai d'acétylation, conventionnelle, donne un produit cristallisé dont l'étude I.R. et le point de fusion montrent qu'il est identique au produit de départ mélangé.

Il ne peut y avoir d'hydrogène libre sur l'azote, capable de permettre la formation d'un amide, ni de fonction alcool secondaire libre.

D'autre part, l'étude du spectre de R.M.N. de ce composé montre la disparition totale du signal correspondant au CH_3 en 21. La chaîne COCH_3 en 17 a-t-elle été hydrogénolysée, un réarrangement en D-homo étant exclu. Il ne nous a pas été possible de résoudre ce problème.

Nous voyons ainsi que l'obtention du 16 β -amino 17 α -

alcool ne peut être obtenu dans de bonnes conditions. Des réactions secondaires perturbatrices font probablement intervenir la 20 cétone.

III - PROTECTION DU CARBONYLE EN 20 PAR CETALISATION

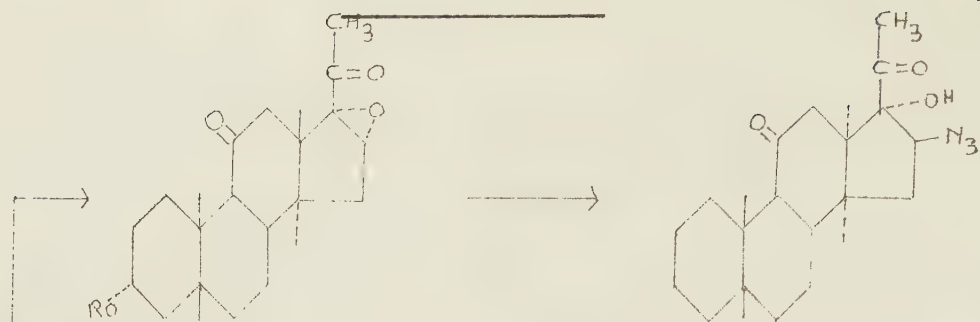
Il semble que la facilité avec laquelle une cétone en 20, peut donner un cyclocétal, est très variable et dépend essentiellement de la structure d'ensemble de la molécule. En effet, dans les nombreux exemples de cétalisation donnés dans la littérature (49) nous trouvons toute une variété de modes opératoires, et de durées de réaction qui montre qu'il est difficile de prévoir, à priori, qu'elle sera la réactivité de la 20 cétone considérée.

Nous avons, tout d'abord, essayé d'obtenir le cyclocétal en 20, sur le 3 α -acétoxy pregn-16ène 11,20-dione et en utilisant une série de modes opératoires recueillis chez différents auteurs qui les avaient appliqués dans des cas similaires.

En premier lieu, utilisant la méthode que ELKS (47) avait appliquée à un 11,20-dicéto 17 α -pregnane, à savoir l'éthylène glycol comme solvant et l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur, l'infrarouge montre que les bandes caractéristiques de la conjugaison n'ont pu être altérées.

MARQUET et JACQUES (48) forment le cyclocétal en 20, sur le 3 β -acétoxy 21 bromo pregn-5-ène 20-one, en le dissolvant dans le dioxanne, en présence d'orthoformiate d'éthyle et d'acide p-toluène sulfonique. Cette méthode ne nous a pas donné de meilleur résultat que la précédente.

NOMINE et Coll. (50) parviennent à former l'éthylène cyclocétal Δ 16-cétone. Cependant la présence d'un méthyle en 16 β modifie le problème. Nous avons cependant essayé d'utiliser son mode opératoire

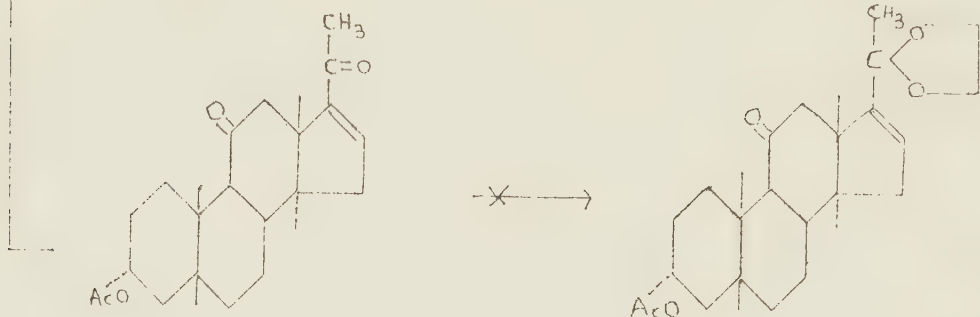


XIV R=H

XV R=Ac

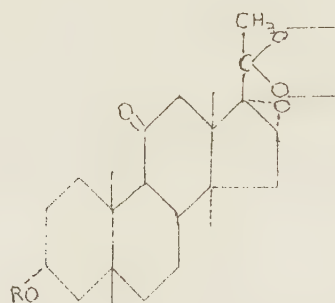
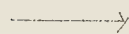
XVI R=H

XVII R=Ac



III

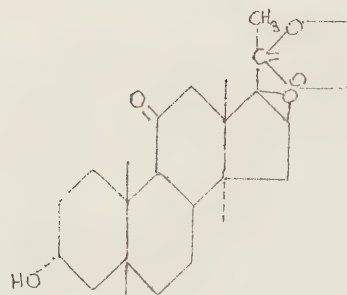
XIV



XX R=H

XXI R=Ac

VI



XXIX

L'acide perchlorique sert alors de catalyseur et le benzène de solvant. Nous avons encore obtenu ici un résultat négatif.

Le même mode opératoire a été utilisé une seconde fois, mais avec quelques modifications. Le temps de réaction fut prolongé de 5 à 24 heures et le mélange réactionnel énergiquement agité.

Le produit obtenu, cette fois, montre dans l'infrarouge et dans l'ultraviolet la disparition de toute trace de conjugaison, mais il reste impossible de l'obtenir cristallisé, même après chromatographies.

Une réaction d'échange entre la butanone éthylène cyclocétal et le 20 cétostéroïde, selon le mode opératoire de DAUBEN (51) a été également tentée. La cétone conjuguée reste inaltérée.

Il semble donc que la présence de la 11 cétone ~~et de la~~ double liaison modifie la position du CO-CH_3 , gênant ainsi l'introduction du radical dioxolane, assez encombrant. En effet BERHSTEIN signale la formation d'un cyclocétal sur une 20 cétone conjuguée (52) mais dans la série 11-désoxe.

Nous nous sommes alors proposé d'essayer la formation d'un 20 éthylénecyclocétal à partir du 16 α ,17 α -époxyde et du 16 β 17 β -époxyde.

La réaction, suivant un mode opératoire décrit par JULIAN (53) se produit avec un rendement presque quantitatif, à la condition de n'utiliser que des traces d'acide p-toluène sulfonique, afin d'éviter l'ouverture des époxydes. L'emploi de l'acide perchlorique comme catalyseur (48) ne saurait convenir ici pour cette raison.

A partir de (XIV) nous obtenons donc de cette façon le 3 α -hydroxy 16 α ,17 α -oxydo 20-éthylènedioxy pregnane 11-one (XX) et par acétylation conventionnelle le 3 acétate correspondant (XXI). L'infrarouge fait apparaître un nombre important de bandes complexes dans la région 950-1100 cm^{-1} . Mais le spectre de R.M.N. montre avec précision l'existence du 20 cétal avec une bande caractéristique à $\tau = 6,00$ ainsi que par le déplacement de la position du signal du méthyl en C_{21} de $\tau = 7,48$ à $\tau = 8,64$.

L'hydrolyse ménagée de (XX) par ébullition dans l'acétone en présence d'acide chlorhydrique concentré, libère la cétone et redonne le composé XIV sans altérer l' α époxyde.

En prenant comme produit de départ, le β -époxyde (VI) on obtient avec un très bon rendement le 3 α -hydroxy 16 β ,17 β -oxydo 20-éthylènedioxypregnane 11-one XXIX.

Le spectre de R.M.N. met en évidence une bande caractéristique de l'éthylène cyclocétal à $\tau = 5,90$ et montre un déplacement du méthyl en C_{21} vers les champs forts ($\tau = 8,68$).

Dans l'infrarouge, la bande caractéristique d'un époxyde à 3060 cm^{-1} est visible, laissant voir que celui-ci ne n'est pas ouvert.

IV - OUVERTURE PAR L'AZIDURE DE SODIUM DU 3 α -HYDROXY 16 α ,17 α -OXYDO 20-ETHYLENEDIOXYPREGNANE 11-ONE

L'ouverture du 3 α -hydroxy 16 α ,17 α -oxydo 20-éthylènedioxy pregnane 11,20-dione (XX) n'a pas lieu si l'on opère dans les conditions utilisées pour l'ouverture de l' α époxyde non éthylénecetal.

Le produit que l'on obtient s'avère indentique à l'époxyde de départ.

L'azidolyse nécessite un pH ajusté à 6 et il est indispensable de prendre soin d'éviter l'hydrolyse du cyclocétal. Nous avons donc utilisé le mode opératoire préconisé par PONSOLD (35). La réaction se fait ainsi dans un solvant non hydroxylé, le diméthylsulfoxyde, en présence de quelques gouttes d'acide acétique. On obtient avec un bon rendement le 3 α , 17 α -hydroxy 16 β -azido 20-éthylènedioxy pregnane 11-one (XXII) cristallisé, L'infrarouge met en évidence deux bandes alcool à 3480 et 3380 cm^{-1} , une forte bande à 2120 cm^{-1} (N_3) et une bande fine à 1700 cm^{-1} (11-cétone).

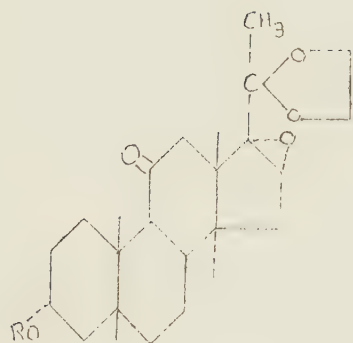
Le spectre de R.M.N. confirme la résistance de l'éthylène cétal au traitement subi pendant l'ouverture de l'époxyde. Les 4 hydrogènes résonnent en un seul signal à $\tau = 5,95$. On note le signal méthyl en C_{21} à $\tau = 8,59$.

L'azidolyse du 3 α -acetoxy 16 α , 17 α -oxydo 20 éthylènedioxy pregnane 11-one (XXI), conduit d'une façon identique à la 3 α -acetoxy - 17 α -hydroxy 16 β -azido 20-éthylènedioxy pregnane 11-one (XXII). Par acétylation conventionnelle de ce composé il n'est pas possible d'obtenir un diacétate, ce qui montre que l'hydroxyle est placé en position tertiaire en 17 et que l'ouverture de l' α époxyde s'est effectuée de façon normale.

L'acétylation de (XXII) donne un composé identique à (XXIII). L'infrarouge montre une bande fine à 3500 cm^{-1} (OH) et une forte bande à 1250 cm^{-1} (acétate). Le spectre de R.M.N. nous permet de vérifier que la fonction cétone en 20 est toujours bloquée ($\tau = 5,95$). Notons en passant que dans tous les composés 3-acetoxylés, nous pouvons voir dans le spectre de R.M.N. une bande étalée à $\tau = 5,25$, correspondant au 3 β -H. Cette bande n'est pas observée sur les spectres des composés 3 α -hydroxylés.

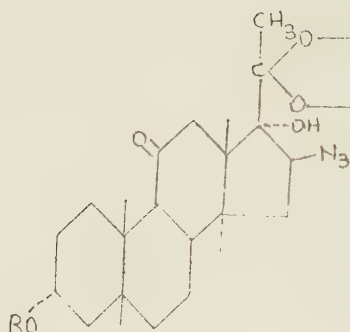
L'hydrolyse acide de XXII aboutit à un produit cristallisé

T A B L E A U VI



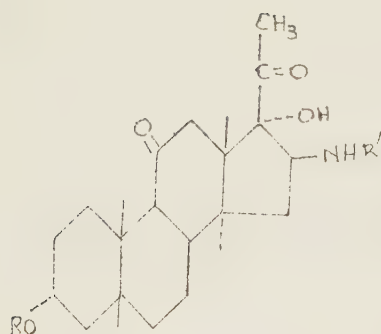
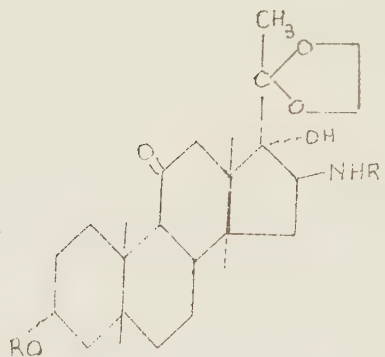
XX R=H

XXI R=Ac



XXII R=H

XXIII R=Ac

XXVIII R= ϕ -CO
R'= ϕ -CO

XXIV R=H R'=H

XXV R=Ac R'=Ac

XXVII R= ϕ -CO R'= ϕ -CO

s'avère, après point de fusion mélangé et chromatographie sur couche min
identique au 3 α , 17 α -dihydroxy 16 β -azido pregnane 11,20-dione (XVII)
déjà décrit. Nous craignons que le 16 β -azide ne supporte pas cette
hydrolyse, mais il est resté inaltéré.

Nous avons vu plus haut que des réactions secondaires impli
quant probablement la 20 cétone, empêchaient d'obtenir à partir d'une
16 β -azido 17 α -hydroxy 20-one, le 16 β -amino 17 α -alcool correspondant

Mais ici, la réduction du 16 β - azido 17 α -alcool 20-éthyl-
lène dioxy (XXII) par l'hydrazine hydratée en présence de nickel Raney,
donnent tout d'abord une mousse qui résiste à tout effet de cristallisa-
tion. Cette mousse (XXIV) donne cependant un spectre I.R. qui montre la
disparition totale de la bande azide à 2100 cm^{-1} ainsi que la présence
de deux larges bandes à 3450 cm^{-1} (alcool - NH_2) et à 1615 cm^{-1} (NH_2).
Ensuite, l'acétylation de cet amino alcool (XXIV) nous donne un produit
huileux, incristallisable; malgré tout, ce composé semble bien être la
3 α -acetoxo 17 α -hydroxy 16 β -acetamido 20-éthylènedioxy pregnane 11-on
(XXV) puisque l'infrarouge laisse apparaître deux fortes bandes à 1670 cm^{-1}
(amide I) et à 1538 cm^{-1} (amide II).

Le 16 β acetamido 17 α -alcool ayant été obtenu amorphe
nous avons essayé de former le 3-benzoate 16-benzamide.

Ainsi l'action du chlorure de benzoyle dans la pyridine
sur le résidu nousseux (XXIV) nous permet d'isoler après chromatographie
et recristallisation répétées le 3 α -benzoxy 17 α -hydroxy 16 β -benzamido
20 -éthylènedioxypregnane 11-one (XXVII). L'infrarouge indique deux
bandes à 3600 cm^{-1} et 3450 cm^{-1} (OH et NH) deux bandes amides (1662 cm^{-1}
1532 cm^{-1}) deux bandes aromatiques (1600 cm^{-1} et 1575 cm^{-1}) et la bande
ester à 1250 cm^{-1} .

Le spectre de R.M.N. permet de vérifier que la 20-cétone e
toujours protégée.

L'hydrolyse acide dans des conditions modérées libère la 20 cétone sans modifier le 3 α -benzoate et encore moins le 16 β -benzamide donnant le 3 α -benzoxy 17 α -hydroxy 16 β -benzamido pregnane 11,20-dione (XXVIII) cristallisé, dont le spectre de R.M.N. montre la disparition de la bande éthylènedioxy à $\tau=6,00$ et le déblindage du signal méthyl à C_{21} ($\tau=7,82$).

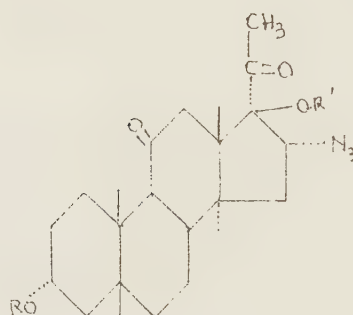
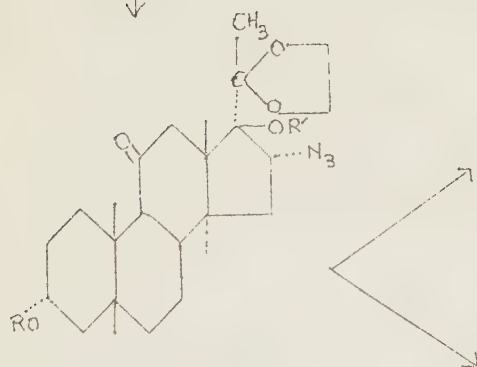
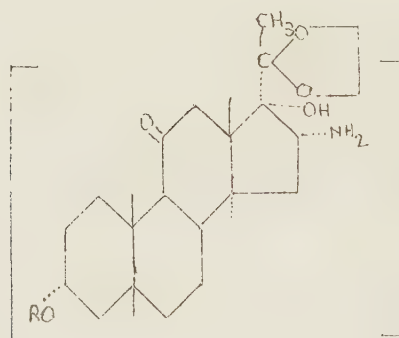
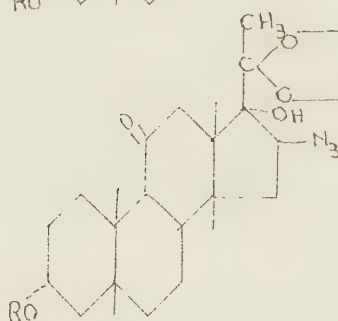
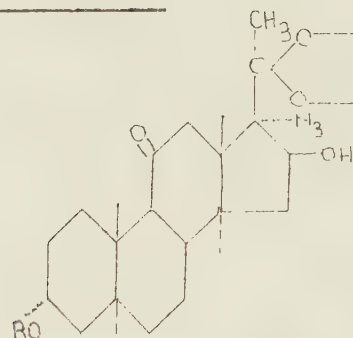
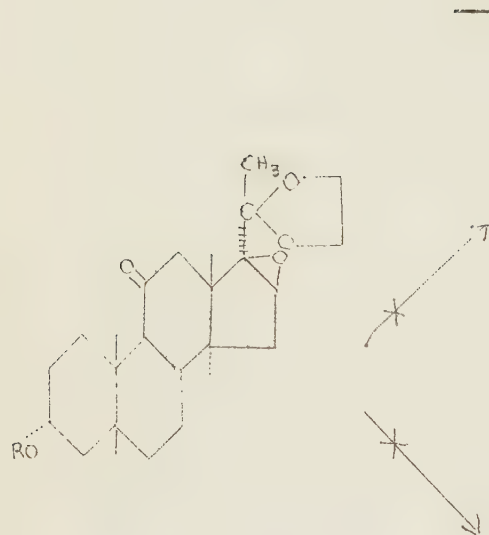
Bien que la réduction à l'aide de l'hydrazine hydratée effectuée plus haut, ait été concluante, nous avons réalisé l'hydrogénation catalytique de la 3 α -acetoxy 17 α -hydroxyle 16 β -azido 20-éthylèredioxy pregnane 11-one (XXIII).

Il nous a été ainsi permis d'isoler directement le 3 α -acetoxy 17 α -hydroxy 16 β -amino 20-éthylènedioxy pregnane 11-one (XXVI), cristallisée. L'infrarouge met bien en évidence la disparition totale de la bande azide à 2100 cm^{-1} et l'apparition de bandes amines à 3610 cm^{-1} et 1605 cm^{-1} . Nous pouvons signaler aussi que le spectre de R.M.N. montre qu'il n'y a pas de modification du cycle D, (D-homo), la 20-cétone étant toujours protégée.

V - OUVERTURE PAR L'AZIDURE DE SODIUM DU 3 α -HYDROXY 16 β ,17 β -OXYDO 20-ETHYLENEDIOXY PREGNANE 11-ONE

L'action de l'azidure de sodium sur le 3 α -hydroxy 16 β ,17 β -oxydo 20-éthylènedioxy pregnane 11-one ne se produit pas avec la même facilité que les autres ouvertures précédemment décrite, que ce soit dans le diméthylsulfoxyde ou dans l'alcool. Cependant par ces deux méthodes, nous obtenons un produit cristallisé qui est un mélange d'époxyde de départ et d'un azide alcool (XXX). Sa purification est effectuée par chromatographie et par multiples recristallisations pour aboutir finalement, avec un rendement de l'ordre de 17% à un produit dont les valeurs analyti-

T A B L E A U VII



XXX R=H R'=H

XXXI R=Ac R'=H

ques approchent des valeurs théoriques.

Cependant, notons tout de suite, que NATHANSON (loc. cit.) n'a pu obtenir l'azidolyse du 3 β -acétoxy 16 β ,17 β -oxydo 20-éthylènediox 5 α -pregnane 11-one, en opérant dans le diméthylsulfoxyde.

Dans une première hypothèse on pouvait supposer une libération partielle de la 20 cétone, permettant à une certaine quantité du époxyde de s'ouvrir comme précédemment. Cette hypothèse est infirmée par le fait que le produit obtenu, pur et homogène, montre un spectre de R.M. possédant une bande cyclocétal à $\tau=6,00$. Une nouvelle expérience, d'une durée plus longue, n'a pas sensiblement augmenté la proportion d'azido-alcool obtenu.

L'acétylation conventionnelle de l'azido alcool (XXX) ainsi obtenu, donne un composé cristallisé dont le spectre I.R. fait apparaître une bande assez importante à 3430 cm^{-1} , caractéristique d'un alcool. Théoriquement l'azido-alcool (XXX) devait posséder un 16-OH. L'acétylation est alors recommencée dans des conditions un peu plus énergiques, à la température du bain-marie mais l'hydroxyle reste toujours libre.

Il semble à priori difficile d'accepter l'idée de l'existence d'un alcool tertiaire en 17, supposant que l'ouverture du β -époxyde aurait eu lieu en sens inverse (17-OH, 16-azide).

Une autre hypothèse pourrait suggérer que la configuration de l'hydroxyde en 16 serait β et offrirait de ce fait une plus grande résistance à l'estérification. Nous ^{n'}avons ^{pas} trouvé mention d'un tel comportement dans la littérature. Mais il est toutefois fait mention (59) d'une résistance à la saponification d'un 16 β -acétate; cela ne semble pas être une explication satisfaisante.

L'hydrolyse acide de (XXX) permet de libérer la 20-cétone

sans aucune autre modification. Des points de fusion mélangés avec le 3 α -acétoxy 16 α -hydroxy 17 α -azido pregnane 11,20-dione (XXIII) et avec le 3 α -acétoxy 17 α -hydroxy 16 β -azido pregnane 11,20 -dione (XVII) montrent qu'il n'y a ni dans un cas ni dans l'autre, identité entre les produits soumis à comparaison. De même les migrations sur couches minces sont différentes. Finalement le spectre de R.M.N. dans l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde montre un pic unique à $\tau = 5,1$ correspondant à une fonction alcool libre de nature tertiaire.

Nous sommes donc ainsi amenés à conclure, en premier lieu qu'il s'agit d'un 17 - hydroxy 16-azide stéroïde , et ensuite qu'il n'est pas indentique au produit d'ouverture de l' α -époxyde (XVII).

Par ailleurs, il est raisonnable de supposer que cet azido alcool soit trans, car il ne peut y avoir eu d'isomérisation faisant intervenir la 20-cétone protégée.

Nous proposons donc pour le composé (XXX) initialement isolé la structure 3 α hydroxy 16 α -azido 17 β -hydroxy 20-éthylène-dioxy 17 α -pregnane 11-one.

L'hydrogénation catalytique de l'azido-alcool (XXX) n'a pas permis d'obtenir de produit cristallisable. L'infrarouge montre la disparition quasi totale de la bande azide à 2100 cm^{-1} mais les bandes amine à 3500 cm^{-1} et 1645 cm^{-1} sont très faibles et on pourrait supposer qu'une réaction de désamination par hydrogénolyse soit intervenue . La benzoylation de ce résidu huileux, donne un mélange de 8 produits différents décelables en chromatographie sur couche mince.

Pour conclure ces différentes réactions d'azidolyse, nous remarquons que finalement nous ne pouvons aller jusqu'au stade amino-alcool parfaitement isolé, et avec un bon rendement que dans le cas

de l' α -époxyde dont la 2^o cétone a pu être protégée. Cette protection modifiant dans le cas du β -époxyde, le sens d'ouverture par l'azidure de sodium.

C H A P I T R E I I

Nous étudierons ici quelques essais d'ouverture du 3 α -acétoxy 16 α ,17 α -oxyde pregnane 11,20-dione (XIV) par des amines cycliques, ainsi que la réduction en 20 du 3 α -acétoxy pregn-16-ène 11,20 dione (III).

I - ESSAI D'OUVERTURE DE XIV PAR LA MORPHOLINE

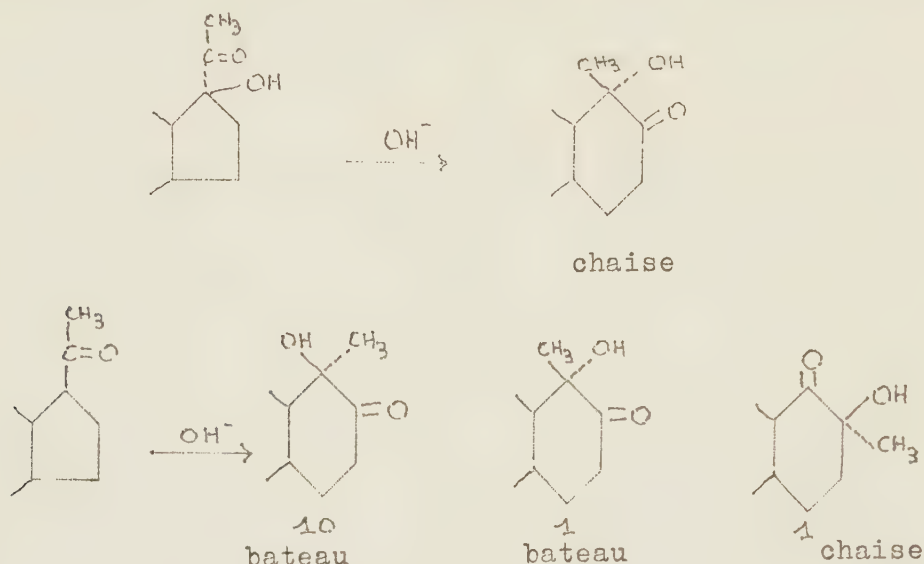
Divers auteurs ont obtenus la synthèse de 16-aminostéroïdes par l'ouverture de 16 α , 17 α -époxydes par des amines cycliques. En particulier, deux brevets, l'un français, déposé par une société hongroise (60) l'autre américain (21) donnent des modes opératoires permettant cette réaction.

Une première série d'expériences concerne l'ouverture par la morpholine. La base cyclique était utilisée comme solvant et le phénol ou l'eau comme catalyseur.

Après de nombreuses chromatographies, nous avons pu isoler un produit cristallisé, avec un rendement de 70% environ. La purification a été laborieuse, et nous avons pu finalement obtenir un échantillon dont les valeurs analytiques correspondaient à $C_{27}H_{41}O_6H$, c'est à dire à l'aminol alcool attendu (XXXIII). A notre surprise, le spectre de N.M.R. montre

l'absence du signal C_{21} attendu vers $\tau = 7,80$ mais la présence d'un signal correspondant à 3 hydrogènes à $\tau = 8,69$. Il donc manifeste qu'il y ait eu transformation du cycle D et passage à un composé D-homo. Cette isomérisation est connue dans le cas des 16,17-diol comme l'ont montré WENDLER (38) (60) et d'autres auteurs (61-64).

D'après Mme ELPHIMOFF-FELKIN (61) cette isomérisation peut se produire par un état de transition bateau ou chaise :

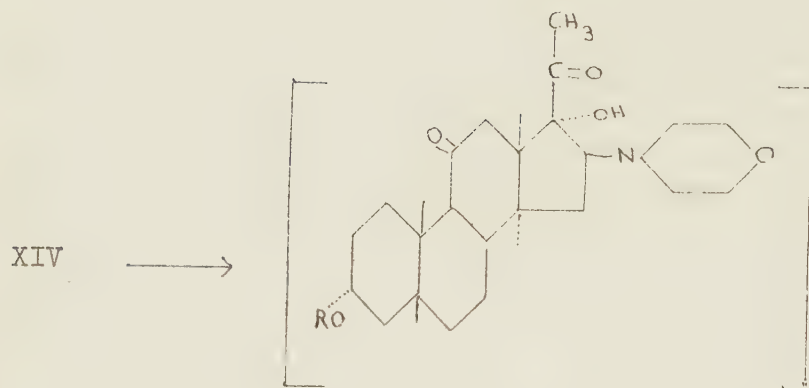


Dans le cas d'un composé 17 β - $COCH_3$, le premier α -céto est obtenu en quantité 10 fois plus importante que chacun des deux autres.

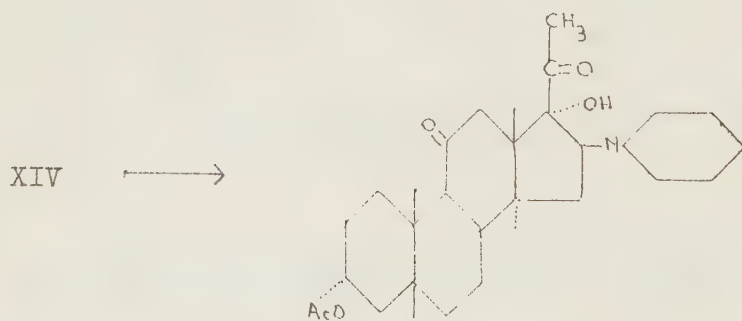
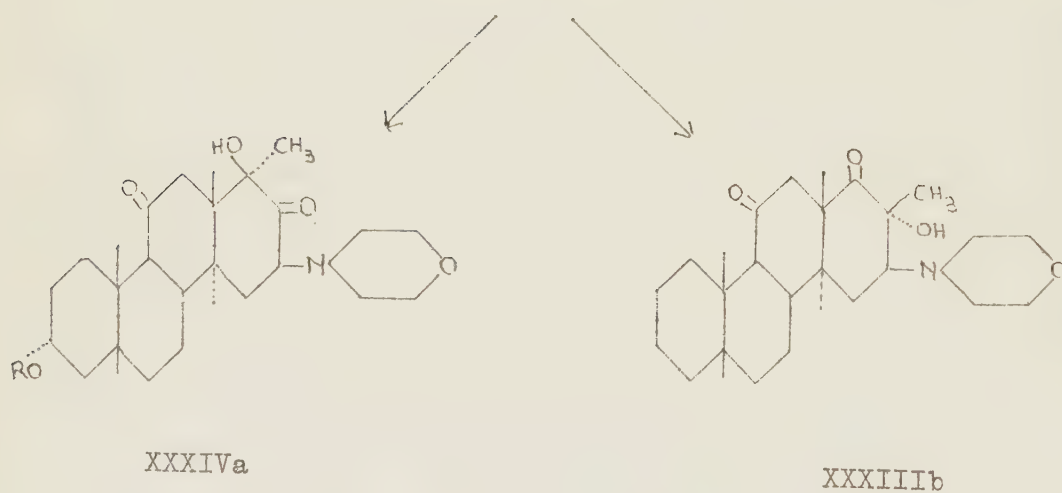
En nous appuyant sur cette étude, nous pouvons attribuer au produit cristallisé que nous avons obtenu la formule (XXXIII a) : 3 α hydroxy 17 $\alpha\beta$ -hydroxy 17 $\alpha\alpha$ -méthyl 16 β morpholine D, homopregnane 11,17-dione. Ce composé donne par acétylation conventionnelle un mono acétate parfaitement cristallisé (XXXIV a), dont le spectre de R.M.N. montre des signaux à $\tau = 7,23$ et 6,26 (morpholine) ainsi qu'un signal méthyl à $\tau = 8,60$ ($C_{17}a$).

Pensant que cette formation de dérivé D-homo était favo-

T A B L E A U V I I I



XXXIV R=H
XXXIV R=Ac



risée par l'excès de base, nous avons tenté l'ouverture dans l'éthylène-glycol, en utilisant la quantité stoechiométrique de morpholine. Mais dans ce cas, la réaction se produit avec un rendement infime. Après quatre chromatographies successives, on peut isoler à partir de 1 gr. de substance 13 mg. d'un produit cristallisé, dont l'infrarouge et le spectre de R.M.N. laissent à penser qu'il s'agit bien de l'amine alcool(XXXIII). Le signal méthyl en C_{21} est observé à $\tau = 7,96$ montrant qu'il n'y a pas eu formation de D homo. Mais le rendement est si faible qu'il n'a pas été possible de faire toutes les mesures physiques nécessaires.

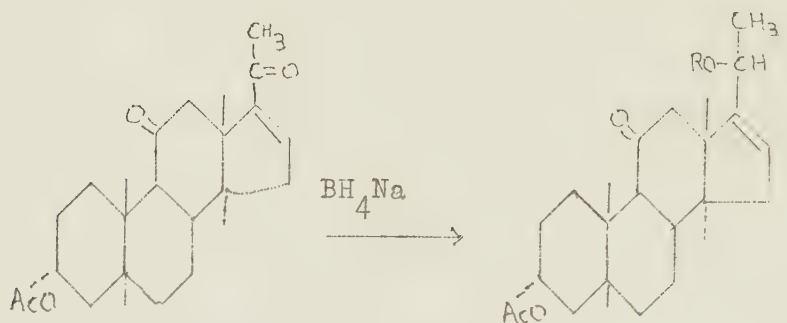
II - ESSAI D'OUVERTURE DE L'EPOXYDE XIV PAR LA PIPERIDINE

L'ouverture de l' α -époxyde (XIV) par la pipéridine n'a pas été plus concluante. En effet, en opérant en tube scellé à 135° , on récupère dans une première réaction, le produit de départ intégralement. Nous avons cependant ajouté une trace d'eau comme catalyseur. Dans une seconde expérience, il nous a été possible, en utilisant les mêmes conditions mais avec une quantité d'eau légèrement plus importante, d'obtenir un mélange huileux qui ne contient plus l'époxyde de départ, comme le révèle le chromatogramme sur couche mince. Le mélange obtenu est toutefois complexe et on décèle au moins 5 produits différents. Une série de quatre chromatographies successives sur silicagel permet cependant d'obtenir une quantité infime (5%) de produit cristallisé, impur, dont l'analyse indique une teneur en azote égale au deux tiers de celle attendue pour un aminoalcool. Le spectre de R.M.N. montre encore qu'aucune transformation du noyau D ne s'est produite.

III - REDUCTION SELECTIVE DU 3 α -ACETOXY PREGN -16-ENE 11,20-DIONE(III)

Cette réduction a été effectuée au cours de nos essais de

protection de la 20 cétone, avant ouverture des époxydes par l'azidure de sodium. Il s'agit de réduire sélectivement la 20 cétone, sans hydrogèner l'insaturation en 16 et la 11 cétone. En utilisant le borohydrure de sodium à froid et d'après NORIMBERSKI et WOODS (65) le composé obtenu doit être le 20 β -alcool.



XXXV R=H

XXXVI R=Ac

En effet on parvient à isoler un produit cristallisé mais qui nécessite une purification très laborieuse, avant d'obtenir des valeurs analytiques correspondant au 3 α -acétoxy 20 β -hydroxy pregn-16-ène 11-one (XXXV). Nous notons en particulier dans l'infrarouge une position assez basse de la bande 11-cétone à 1685 cm^{-1} attribuable vraisemblablement à la liaison d'hydrogène sur le 20 β -OH.

L'acétylation de (XXXV) donne la 3 α , 20 β -diacétoxy pregn-16-ène 11-one (XXXVI) obtenu cristallisé après deux chromatographies. L'analyse montre que ce diacétate cristallise dans l'éther avec une molécule de solvant.

L'infra-rouge accuse une forte bande à 1740 cm^{-1} (acétate) et à 1710 cm^{-1} (11-cétone) confirmant l'hypothèse avancée plus haut.

REFERENCES CHAPITRES I et II

- 1 N. APPLEZWEIG "Steroid Drugs" Mc Graw-Hill Book Co, Inc, New York 1962
- 2 K. JUNKMANN, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1954, 223, 244
- 3 J. FRIED, E.F. SABO, P. GRABOWICH, L.J. LERNER, W.B. KESSLER, D.M. BRENNAN, et A. BORMAN, Chem. Ind. (London) 1961, 465
- 4 Ch.R. ENGEL et H. JAHNKE, Can. J. Biochem. Physiol. 1957, 35 1047
- 5 D.J. MARSHALL et R. GAUDRY, Can. J. Chem. 1960, 38, 1495
- 6 R. DEGHENGHI et R. GAUDRY, Can. J. Chem. 1961, 39, 1553
- 7 R. DEGHENGHI, Y. LEFEBVRE, P. MITCHELL, P.F. MORAND et R. GAUDRY Tetrahedron 1963, 19, 289
- 8 R. DEGHENGHI, C. REVESZ et R. GAUDRY, J. Med. Chim. 1963, 6, 3C1
- 9 M.J. WEISS, R.E. SCHAUB, G.R. ALLEN, Jr., J.F. POLETO, C. PILDACKS, R.B. CONROW et C.J. COSCIA, Tetrahedron 1964, 20, 357
- 10 Ch. R. ENGEL, F. WINTERNITZ, Symposium sur les produits naturels à PRAGUE, Septembre 1962.
- 11 P. CRABBE, M.J. DURAZO, R.M. SALOMA, P.G. HOLTON, Bull. Soc. Chim. Belge 1962, 71, p. 203
- 12 L.F. FIESER, M. FIESER, "Steroids" Reinhold Publ. Corp. (New York) 1959 pp. 158, 161, 552
- 13 C.W. SHOPPEE "Chemistry of steroids" Butterworths Scient. Publ. (London) 1958 pp. 41 et 153.
- 14 C.W. SHOPPEE, J.C.P. SLY, J. Chem. Soc. 1959, 345 et publications antérieures de cette série.
- 15 T.L. JACOBS et R.B. BROWNFIELD, J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4033
- 16 W. NAGATA, S.H. HIRAI, H. ITAZAKI, K. TAKEDA, Ann. 1961, 641, 196
- 17 H. LETTRE, D. HOLTZ, Ch. SHOLTISSEK, Ann. 1959, 621, 79

- 18 H. LETTRE, L. KNOF, Ber. 1960, 93, 2860
- 19 J.A. MOORE, W.F. HOLTON, E.L.W. WITTLE, J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 393
- 20 C.L. HEWETT, C.A. 1962, 57, 4731 b
- 21 C.L. HEWETT, C.A. 1965, 62, 7843 c
- 22 D.F. MORROW, M.E. BROKKE, G.W. MOERSCH, M.E. BUTLER, C.F. KLEIN, W.A. NEUKLIS et E.C.Y. HUANG, J. Org. Chem. 1965, 30, 212
- 23 D.F. MORROW, M.E. BUTLER, E.C.Y. HUANG, J. Org. Chem. 1965, 30, 578
- 24 C. O'BRIEN, Ch. Reviews 1964, 64, 81
- 25 G. DREFAHL, K. PONSOLD, B. SHONEKER, Ber. 1965, 98, 186
- 26 N.L. WENDLER, R.P. GRABER et G.G. HAZEN, Tetrahedron 1958, 3, 144
- 27 Ch. R. ENGEL, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4727
- 28a W.R. NESS et H.L. MASON, J. Am. Chem. Soc. 1951, 71, 4765
- 28b R.U. SHOCK et W.J. KARPEL, U.S.P. 2.671.794 et 2.684.963 (1964, Gliden Co).
- 29 R. NEHER, Ch. MEYSTRE, A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta 1959, 42, 132
- 30 G. GANSAU, Thèse Berlin - Charlottenburg 1952
- 31 B. LOKEN, S. KAUFMANN, G. ROSENKRANZ, F. SONDHEIMER, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1738
- 32 L.F. FIESER et M. FIESER "Steroids" Reinhold Publ. Corp. (N.Y.) 1959, p. 179.
- 33a R.F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta 1961, 44, 1380
- 33b R.F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta 1963, 46, 2054
- 34 G. NATHANSOHN (travaux non publiés)
- 35a K. PONSOLD Ber. 1962, 95, 1727
- 35b K. PONSOLD, Ber. 1963, 96, 1411

- 35c K. PONSOLD, Ber. 1963, 96, 1655
- 35d K. PONSOLD, J. Prakt. Chem. 1963, 20, 331
- 36 S. BERNSTEIN, M. HELLER, S.M. STOLLAR, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 1256
- 37 M. HELLER, S.M. STOLLAR, S. BERNSTEIN, J. Org. Chem. 1961, 26, 5036
- 38 N.L. WENDLER, D. TAUB, H. KUO, J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5701
- 39a A. BERTHO et J. MAIER, Ann. 1931, 485, 127
- 39b A. BERTHO et J. MAIER, Ann. 1932, 495, 113
- 39c A. BERTHO et J. MAIER, Ann. 1932, 498, 50
- 39d K. FREUDENBERG, H. EICHEL, F. LEUTERT, Ber. 1932, 65, 1183
- 39e P.A. LEVENE, A. ROTHEN et M. KUNA, J. Biol. Chem. 1936, 115, 415
- 40 R.J.W. CREMLYN, D.L. GARMAISE et C.W. SHOPPEE, J. Chem. Soc. 1953, p. 1847
- 41 K. PONSOLD, Ber. 1963, 96, 1411
- 42a A.A. GOLDBERG, W. KELLY, J. Chem. Soc. 1948, p. 1919
- 42b I. LEVY, J.W.R. WEED, G. LAFLAMME, A.E. KOLLER, Can. J. Chem. 1961, 39, 2491.
- 43 C.A. VANDERWERF, R.Y. HEISLER, W.E. Mc EWEN, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1231
- 44 Ch.D. ANDERSON, W.W. LEE, L. GOODMAN, B.E. BAKER, J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1900
- 45a E.P. OLIVETTO, C. GEROLD, L. WEBER, H.E. JORGENSEN, R. RAUSSER, et E.B. HERSHBERG, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5486
- 45b A.L. NUSSBAUM, G. BRABAZON, E. P. OLIVETTO, E.B. HERSHBERG, J. Org. Chem. 1957, 22, 977.
- 46 P.L. JULIAN, W. COLE, E.W. MEYER, B.M. REGAN, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 4601
- 47 J. ELKS, G.H. PHILLIPS, W.F. WALL, J. Chem. Soc. 1958, p. 4006

- 48 A. MARQUET, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. France 1962, p. 90
- 49 C. DJERASSI "Steroids Reactions" Holden Day Inc. San Francisco 1963
- 50 G. NOMINE, D. BERTIN, A. PIERDET, Tetrahedron 1960, 8, p. 220
- 51 H.J. DAUBEN Jr. B. LOKEN, H.J. RINGOLD, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1359
- 52 S. BERNSTEIN, M. HELLER, S.M. STOLLAR, J; Am. Chem. Soc. 1964, 76, 5674
- 53 P.L. JULIAN, E.W. MEYER, I. RYDEN, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 367
- 54 M. RAJII, T. RULL, G. OURISSON, Bull. Soc. Chim. France 1961, 28, 1213
- 55 K. HEUSLER, A. WETTSTEIN, Ber. 1954, 87, 1301
- 56 Brevet Français n° 1.326.110 C 07 c.
- 57 N.L. WENDLER et D. TAUB, Chen. § Ind. 1958, 1237
- 58 N.L. WENDLER, Chen. § Ind. 1958, 1662
- 59 N.L. WENDLER, Chen. § Ind. 1959, 20
- 60 N.L. WENDLER, Bull. Soc. Chim. France 1956 p. 1845
- 61 I. ELPHIMOFF-FELKIN, A. SKROBEK; Bull. Soc. Chim. France 1959, 742
- 62 R.B. TURNER, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3484
- 63 R.B. TURNER, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 6585
- 64 R.B. TURNER, M. PERELMAN, K.T. PARK Jr. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 1108
- 65 J.K. FORYNBERSKI et G.F. WOODS, J. Chem. Soc. 1955, 3426

C H A P I T R E I I I

CONTRIBUTION A LA REGLE D'ADDITIVITE DU R.M.N. EN SERIE STEROIDE

Il y a quelques années, SHOCLERY et ROGERS (1), mettaient en évidence, après avoir étudié les spectres de résonance magnétique nucléaire d'un certain nombre de stéroïdes, la mobilité de la position des signaux correspondant aux protons situés sur les carbones C₁₈ et C₁₉, en fonction des divers substituants. Un peu plus tard, ZURCHER, étudie quelques 260 stéroïdes différents et montre que non seulement les variations dépendent bien de la nature et de l'orientation des substitutions, mais encore qu'il y aurait additivité de ces variations lorsque les influences s'ajoutent. Retrouvant la même variation de position en présence de la même substitution sur deux squelettes stéroïdes différents, il calcule ainsi un incrément caractéristique de cette substitution. (2,3)

Un grand nombre d'incréments relatifs à des substituants très variés sont donnés par ZURCHER montrant que l'on peut établir à l'aide de son tableau, la position qu'occuperait le signal d'un des méthyl angulaires, pour un stéroïdes dont on connaît initialement la structure. De fait, il obtient dans le plus grand nombre de cas une coïncidence à un cps près entre la valeur calculée et la valeur réelle.

Cependant, déjà ZURCHER (loc. cit.) note quelques exceptions à sa règle d'additivité. En effet le stéroïde considéré peut avoir sa structure déformée par rapport au squelette stéroïde de comparaison, par l'introduction, par exemple, d'une double liaison ou d'un cycle époxydique, ou par l'existence d'interactions dipole-dipole, de liaison hydrogène, ou d'empêchement stérique. Il remarque, toutefois, parmi tous les stéroïdes qu'il a étudiés, que 5% seulement montrent une différence de plus de 1 cps entre les positions du signal, théorique et mesurée.

D'ailleurs, de nombreux auteurs viennent de compléter ces données et vérifier l'application de la règle d'additivité. JAQUESY et LEVISALLES (10) par exemple, calculent les variations dues aux substituants Cl, Br, CN et Me sur les cycles A et B des stéroïdes.

SMITH (7) puis TORI et KONDO (8) s'intéressent plus spécialement à la position et à l'orientation des groupements hydroxyle et acétoxy et parviennent à constituer un programme d'investigation R.M.N. permettant d'aboutir à la détermination de la position et de l'orientation cherchée.

On remarque, en particulier, que l'incrément relatif à un substituant est considérablement plus important lorsque celui-ci est introduit en position 1-3 diaxiale par rapport au groupe considéré, qu'en toute autre position (8).

Au cours de nos travaux de synthèse dans la série du 3 α hydroxy- Δ^4 -pregnane-11, 20-dione, nous avons pu vérifier sur les spectres R.M.N. quelques uns des incréments décrits dans la littérature et aussi donner les valeurs pour certaines nouvelles substitutions. (17).

Afin que nos différents spectres soient immédiatement

comparables, ils sont tous pris dans le deutérochloroforme avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

La variation de δ notée positivement, indique une variation de position de signal en direction de champs faibles.

A - VARIATION DE POSITION DU SIGNAL METHYL EN C₁₈

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux doubles substitutions en position 16-17 qui influencent surtout la position du signal correspondant au méthyl C₁₈.

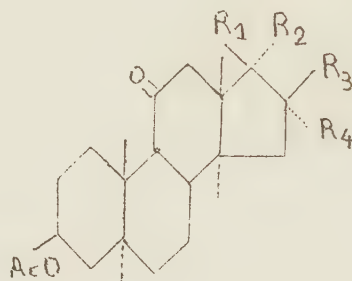
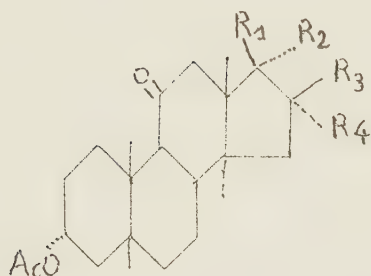
Ces substitutions en 16-17 n'ont été que peu étudiées, l'influence des substitutions en 16-17 sur la position du signal méthyl en C₁₈ risque en effet de varier selon la structure du cycle D.

CROSS et BEARD (11) discutent en effet cette règle d'additivité dans ce cas particulier d'addition sur le cycle D. Ils ont étudié sur sept types de stéroïdes différents, l'effet de l'addition d'un substituant 16 α méthyl et 16 β méthyl. Ils ont pu ainsi remarquer que les stéroïdes possédant un groupement acétyl en 17 β ne se comportent pas de la même façon que ceux ayant en 17, soit une fonction alcool, soit une cétone. D'autre part, la présence d'un autre substituant en 17 α (OH ou OAc) altère l'effet d'addition de 16 α et 16 β méthyl.

ZURCHER (3) et BHACCA (6) ont montré que la variation de stéréochimie entre les noyaux A et B, fait varier la position

du signal correspondant au méthyl en C_{19} ($\Delta\delta = -14$ ppm pour le passage d'un 5β pregnane à un 5α); mais on n'observe aucune variation dans la position du signal correspondant au méthyl en C_{18} ($\Delta\delta = 0$). Ce fait est d'ailleurs directement compréhensible, étant donné la distance entre le méthyl en C_{18} et le cycle A.

Nous avons pu comparer ainsi nos valeurs en série 5α -pregnane, avec celles obtenues tout récemment par NATHANSOHN et ses collaborateurs (12) dans un travail analogue, sur la série du 3β -acétoxy- 5α -pregnane-11, 20-dione.



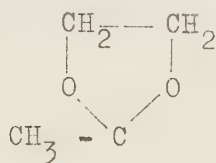
Pour un certain nombre de composés, nous obtenons une concordance absolue dans les deux séries.

Les pregnanes, possédant les substitutions 16β - 17β oxyde, 17α bromo 16β hydroxy, 17α bromo 16β acétoxy, 17α azido 16α hydroxy, 17α azide 16α acetoxy, ont respectivement dans la série 5α et 5β , leur méthyl en C_{18} qui résonne à la même fréquence.

Cette première constatation, allant dans le sens de la vérification des règles d'additivité de ZURCHER, permet d'essayer de mesurer les incréments de certaines substitutions.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	Ac	H	H	H	18	O (oxyde)	*	O (oxyde)	H
2	Ac	-	H	-	19	O (oxyde)	Ac	O (oxyde)	H
3	O (oxyde)	Ac	O (oxyde)	H	20	Ac	OH	N ₃	H
4	Ac	O (oxyde)	H	O (oxyde)	21	1c	N ₃	OH	H
5	*	O (oxyde)	H	O (oxyde)	22	Ac	N ₃	OAc	H
6	O (oxyde)	*	O (oxyde)	H	23	Ac	N ₃	H	OH
7	Ac	OH	N ₃	H	24	Ac	N ₃	H	OAc
8	Ac	N ₃	H	OH	25	N ₃	Ac	OH	H
9	Ac	N ₃	H	OAc	26	N ₃	Ac	OAc	H
10	*	OH	N ₃	H	27	Ac	N ₃	C = C	
11	OH	*	H	N ₃	28	N ₃	Ac	C = O	
12	*	OH	NH ₂	H	29	Ac	H	OH	H
13	*	OH	benzamide	H	30	Ac	H	OAc	H
14	Ac	OH	benzamide	H	31	Ac	H	H	OAc
15	Ac	Br	H	H	32	Ac	HN ₂	OAc	H
16	Ac	Br	OH	H	33	Ac	acétamide	OAc	H
17	Ac	Br	OAc	H	34	Ac	acétamide	H	OAc
					35	Ac	acétamide	H	OH
					36	Ac	Br	OH	H

*



C'est ainsi que l'on retrouve la valeur qu'il donne pour l'incrément caractéristique d'une insaturation en 16-17, ainsi que celui correspondant à l' α époxyde en cette position.

Le calcul d'un incrément représentant le β époxyde en 16-17 nécessite plus de précaution, étant donné le changement de configuration de la chaîne CO-CH_3 en 17.

L'application directe du principe d'additivité nous permet d'écrire :

$$\begin{aligned} \text{Incrément total mesuré (+0,24)} &= \text{Incrément } 17\alpha \text{ COCH}_3 (+0,24) - \\ &\text{Incrément } 17\beta \text{ COCH}_3 (-0,08) + \text{Incrément } \beta \text{ époxyde (x)}. \end{aligned}$$

D'où : Incrément époxyde $x = -0,08$. Cette équation nous donne la même valeur dans les deux séries stéréoisomères.

On remarque que les influences des deux époxydes sont opposées . Le β époxyde déplace le signal vers les champs forts tandis que l' α époxyde l'entraîne considérablement vers les champs faibles. Si l'influence des substituants en 16-17 sur le méthyl en 18 entre dans le cadre des effets déjà observés, les 16 substituants doivent avoir une action de déplacement vers les champs faibles beaucoup plus importante que ceux placés en 17, puisqu'ils se trouvent en position 1-3 avec ce méthyl en 18. Ce seront particulièrement les 16 β substituants qui auront l'effet le plus important (position diaxiale).

a) Influence des substituants en 17

Les substituants en 17 semblent en effet avoir une influence modeste, sinon nulle, sur la position du méthyl C_{18} .

Les 17 α et 17 β hydroxyl ont une très faible action, tendant à déplacer le signal vers les champs faibles, tandis que les 17 α azide et 17 α amine ne révèlent aucune influence notable.

Une substitution brome en 17 α , par contre, permet de calculer un incrément de $\Delta\delta = +15$ ppm. Si la fonction azide en 17 se trouve en position β , en tenant compte du changement de configuration du 17 acétyl, on a notamment un incrément $\Delta\delta = -28$ ppm.

L'azide en position 1-2 axial-quasi-équatorial avec le méthyl en C₁₈ a, on le voit une forte influence.

Contrairement à la fonction amine en 17 α , l'acétamide correspondant, possède un incrément notable vers les champs faibles lorsqu'il est en α d'un 16 β acétoxy (trans). Cet incrément devient très faible si le 16 acétoxy est en position α (cis). Or il a été tenu compte de ce changement de configuration en 16, dans le calcul de l'incrément de l'amide.

Nous avons là une entorse importante à la règle d'additivité.

b) Influence des substituants en 16

En position 16 α , l'influence des substituants alcool et ester est faible. Comme on peut s'en rendre compte, en utilisant les modèles DREIDING, la distance est importante entre un substituant 16 α et le méthyl en 18.

Par contre, comme il était prévu plus haut, le déplacement vers les champs faibles du signal correspondant au méthyl en C₁₈, dû aux substituants en 16 β s'avère important.

COHEN et ROCK (5) donnent pour un brome placé sur cette position un incrément considérable $\Delta\delta = + 0,50$ ppm. Les 16 β azide - 17 α alcool, dont la configuration est certaine, donnent ainsi un fort incrément pour le 16 β azide. $\Delta\delta = + 0,35$ ppm (5 β) $\Delta\delta = + 0,43$ ppm. (5 α).

(Notons ici, une différence entre les deux produits analogues, des séries 5 α et 5 β , qui est une défaillance de la règle d'additivité et qui paraît difficilement explicable).

L'influence quasi nulle du 16 β acétamide ($\Delta\delta = +0,02$ ppm) va à l'encontre des résultats précédents qui tendent à montrer la forte influence des substituants en 16 β .

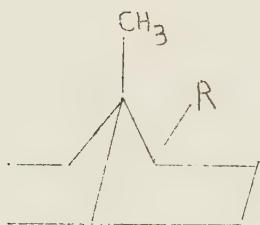
D'après SMITH (7) l'influence d'un hydroxyl en position 16 β a une influence quasi nulle, tandis que l'acétate correspondant abaisse le signal vers les champs faibles ($\Delta\delta = +0,25$).

Si ce résultat est général, on doit toujours constater une différence importante entre les positions du signal C_{18} , respectivement pour un 16 β OH et un 16 β acétate. Une telle observation fait sur les 3 β acetoxy 16 β hydroxy 5 α pregnane - 11,20 dione et sur le composé diacétoxy correspondant montre bien une différence entre l'acétate et l'alcool. Mais l'incrément correspondant au 16 β OH est loin d'être nul $\Delta\delta = + 0,37$.

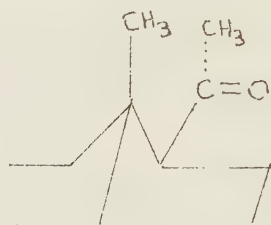
Lorsque, au lieu d'avoir un 17 α H comme dans le cas précédent, nous avons une substitution 17 α Br ou 17 α N_3 , on ne retrouve plus aucune différence entre l'alcool et l'acétate. Et on peut, à ce moment là, calculer un incrément pour le 16 β OH et le 16 β acétate qui reste bien le même dans les différents produits considérés ($\Delta\delta = + 0,40$ ppm).

La règle d'additivité de ZURCHER est ici mise en défaut et nous pouvons rapprocher ce résultat de l'étude faite par

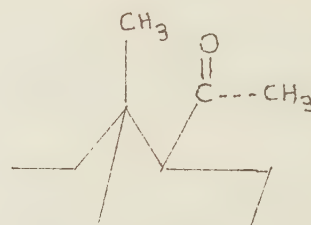
CROSS (11) sur le caractère d'additivité d'incrémentes dus aux substitutions 16α et 16β méthyl. La position du signal correspondant au C_{18} méthyl dépend en effet de la position relative de la 20 cétone et de son cône de déblindage, car les diverses substitutions en $16-17$ influent sur l'orientation de cette 20 cétone. Ainsi d'après BRUTCHER et BAUER (13) la forme idéale d'un cycle D ne comportant qu'une substitution en 17 serait la configuration I.



I



II



III

Lors de la présence d'un substituant en 16β , il existe à la fois de fortes interactions stériques sur la face β du cycle D, et un changement d'orientation de la chaîne contenant la 20 cétone.

Selon la nature du substituant en 16β , la position du chaînon acétyl sera différente (16). Ainsi, pour un composé non substitué en 16, on considère (11) que l'orientation préférentielle de la 20 cétone est celle représentée en II, tandis que dans le cas d'un composé 20 céto-16 substitué, le chaînon acétyl correspondait plutôt au schéma III.

Le méthyl C_{18} n'occupe plus alors, dans chacun de ces

cas, la même position par rapport au cône de déblainage du carbonyle et la position de son signal en sera déplacée.

L'influence perturbatrice de la fonction cétone en 20 peut encore être mise en évidence, en utilisant les spectres R.M.N. de stéroïdes dont la fonction 20 cétone a été bloquée par un éthylène-cétal. Ce blocage change l'influence magnétique aux environs du méthyle C_{18} et de plus apporte un facteur stérique non négligeable. Il va donc vraisemblablement perturber l'additivité des incréments relatifs aux substitutions en 16-17.

En réalité on note qu'il n'y a aucune variation fixe et reproductible qui puisse être attribuée au 20-éthylène-dioxy.

La présence du 20-cétal ne perturbe pas la position du méthyle en 18 lorsque on a une substitution 17β 16β oxyde. En effet la distance entre le méthyle et le cycle cétal est assez grande comme le montre l'observation des modèles DREIDING; par contre, dans le cas de l' α époxyde et de l'azido-alcool 16β 17α , le signal méthyle est déplacé vers les champs forts de $\Delta\delta = -0,08$ ppm par la cétalisation de la 20 cétone. Cette variation est encore beaucoup plus importante ($\Delta\delta = -0,30$ ppm) dans le cas de dérivé 16β benzamide 17α hydroxy.

La présence supplémentaire d'une substitution en 17α perturbe encore, à cause de l'influence stérique, l'action du substituant en 16β sur la cétone en 20 et sur le méthyle angulaire en 18.

CROSS (11) montre que ce 17α substituant diminue non seulement l'action d'un 16β méthyle, mais augmente aussi celle du 16α méthyle.

Nous avons aussi remarqué plus haut, que la présence d'un 17α substituant (brome ou azide) éliminait la différence entre

TABLEAU DONNANT LA POSITION DES SIGNAUX METHYL C₁₈ ET C₁₉

	N°	Méthyle en C ₁₉	Méthyle en C ₁₈	$\Delta\delta_{C_{18}}$
3 α acétoxy 5 β pregnane 11,20-dione	1	8,86	9,44	-
3 α acétoxy 5 β pregn -16-ène 11,20 dione	2	8,82	9,18	+ 0,26
3 α acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 β iso pre- gnane 11,20 dione	3	8,88	9,20	+ 0,24
3 α acetoxy 16 α 17 α oxydo 5 β pre- gnane 11,20 dione	4	8,65	9,04	+ 0,40
3 α hydroxy 16 α 17 α oxydo 20 éthy- lène dioxy 5 β pregnane 11 one	5	8,85	9,10	+ 0,34
3 α acetoxy 16 α 17 α oxydo 20 éthy- lène dioxy 5 β pregnane 11 one	5'	8,86	9,12	+ 0,32
3 α hydroxy 16 β 17 β oxydo 20 éthy- lène dioxy 5 β pregnane 11-one	6	8,89	9,22	+ 0,22
3 β hydroxy 16 β 17 β oxydo 20 éthy- lène dioxy 5 α isopregnane 11-one *	18	9,02	9,20	+ 0,24
3 β hydroxy 16 β 17 β oxydo 5 α iso pregnane 11,20 dione *	19	9,02	9,20	+ 0,24
3 β acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 α iso pregnane 11,20 dione *	19'	9,02	9,20	+ 0,24
3 α acetoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 β pregnane 11,20 dione	7	8,84	9,04	+ 0,40
3 β acetoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 α pregnane 11,20 dione *	20	9,03	8,96	+ 0,48

3 α acetoxy 16 α hydroxy 17 α azido 5 β pregnane 11,20 dione		8	8,86	9,41	+ 0,033
3 α 16 α diacetoxy 17 α azido 5 β pregnane 11,20 dione		9	8,87	9,41	+ 0,033
3 β 16 β dihydroxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	*	21	9,03	8,96	+ 0,483
3 β 16 β diacetoxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	*	22	9,04	8,97	+ 0,477
3 β 16 α dihydroxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	*	23	9,01	9,41	+ 0,033
3 β 16 α diacetoxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	*	24	9,02	9,40	+ 0,04
3 β 16 β dihydroxy 17 β azido 5 α isopregnane 11,20 dione	*	25	9,00	9,00	+ 0,44
3 β 16 β diacetoxy 17 β azido 5 α isopregnane 11,20 dione	*	26	9,03	8,99	+ 0,45
3 α 17 α dihydroxy 16 β azido 20 éthylènedioxy 5 β pregnane 11-one		10	8,85	9,13	+ 0,31
3 α acétoxy 17 α hydroxy 16 β azido 20 éthylènedioxy 5 β pregnane 11-one		10'	8,83	9,12	+ 0,32
17 α azido 5 α pregnane 3,11,16,20 tétraone	*	27	8,77	9,18	+ 0,26
17 β azido 5 α isopregnane 3,11,16, 20 tétraone	*	28	8,77	9,13	+ 0,31
3 β acetoxy 16 β hydroxy 5 α pre- gnane 11,20 dione	*	29	8,94	9,07	+ 0,37
3 β 16 β diacetoxy 5 α pregnane 11,20 dione	*	30	8,93	8,97	+ 0,47

3 β 16 α diacetoxy 5 α pregnane 11,20 dione *	31	8,95	9,40	+ 0,04
3 α 17 β dihydroxy 16 α azido 20 éthylène dioxy 5 β isopregnane 11-one *	11	8,87	9,14	+ 0,30
3 α acetoxy 17 β hydroxy 16 α azido 20 éthylènedioxy 5 β isopregnane 11-one	11'	8,86	9,14	+ 0,30
3 β 16 β diacetoxy 17 α amino 5 α pregnane 11,20 dione *	32	8,96	9,04	+ 0,40
3 β 16 β diacetoxy 17 α acetamido 5 α pregnane 11,20 dione *	33	8,94	8,78	+ 0,66
3 β 16 α diacetoxy 17 α acetamido 5 α pregnane 11,20 dione *	34	8,98	9,36	+ 0,08
3 β acetoxy 16 α hydroxy 17 α ace- tanido 5 α pregnane 11,20 dione *	35	8,98	9,35	+ 0,09
3 α acetoxy 17 α hydroxy 16 β amino 20 éthylènedioxy 5 β pregnane 11-one	12	8,84	9,11	+ 0,33
3 α benzoxy 17 α hydroxy 16 β ben- zanido 20 éthylènedioxy 5 β pre- gnane 11-one	13	8,81	9,05	+ 0,39
3 α benzoxy 17 α hydroxy 16 β ben- zanido 5 β pregnane 11-20 dione	14	8,83	9,35	+ 0,09
3 α acetoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	15	8,84	9,29	+ 0,15
3 α acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	16	8,83	8,89	+ 0,55
3 α 16 β diacetoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	17	8,83	8,88	+ 0,56

3 β acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 α pregnane 11,20 dione *	36	8,95	8,88	+ 0,56
3 β propionyloxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 α pregnane 11,20 dione *	36	8,95	8,88	+ 0,56

* voir référence n° 12.

VARIATION DE LA POSITION DU SIGNAL METHYL EN C₁₈

Substitution	Origine	Incrément
Δ 16	3 α acetoxy 5 β pregn-16- ène 11-20 dione	+ 0,26
	(3)	+ 0,26
	(5)	+ 0,27
17 β COCH ₃	(3)	- 0,083
	(5)	- 0,07
17 α COCH ₃	(5)	+ 0,24
16 α 17 α oxydo	3 α Acetoxy 16 α 17 α oxyde 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,40
	(3)	+ 0,41
	(5)	+ 0,42
16 β 17 β oxydo	3 α acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 β isopregnane 11-20 dione	- 0,08
	3 β acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 α isoproeagnane 11-20 dione	- 0,08
17 α OH	(3)	+ 0,07
	(5)	+ 0,03
	(7)	+ 0,08
17 β OH	(7)	+ 0,05
16 α OH	(7)	-0,02 à +0,08
16 α OAc	(7)	+ 0,05
16 β OH	3 β 16 α diacetoxy 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,04
	3 β acetoxy 16 β hydroxy 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,37
	3 α acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,40

16 β OAc	3 α acetoxo 16 β hydroxy 17 α bromo 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,41
	(7)	+ 0,06
	3 α 16 β diacetoxo 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,47
	3 α 16 β diacetoxo 17 α bromo 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,41
	(7)	
17 α bromo	3 α acétoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,15
17 α N ₃	3 α acetoxo 16 α hydroxy 17 α azido 5 β pregnane 11-20 dione	0
	3 α 16 α diacetoxo 17 α azido 5 β pregnane 11-20 dione	- 0,2
	3 β acetoxo 16 α hydroxy 17 α azido 5 α pregnane 11-20 dione	- 0
	3 β 16 α diacetoxo 17 α azido 5 α pregnane 11-20 dione	- 0,01
	3 β acétoxy 16 β hydroxy 17 α azido 5 α pregnane 11-20 dione	- 0,02
	3 β 16 β diacetoxo 17 α azido 5 α pregnane 11-20 dione	- 0,03
	17 α azido 5 α pregnane 3-11-16-20 tétraone	+ 0,20
17 β N ₃	17 β azido 5 α pregnane 3-11-16-20 tétraone	- 0,03
	3 β 16 β dihydroxy 17 β azido 5 α isopregnane 11-20 dione	- 0,28
	3 β 16 β diacetoxo 17 β azido 5 α isopregnane 11-20 dione	- 0,27
16 β Br	(5)	+ 0,50

17 α amino	3 β 16 β diacetoxy 17 α amino 5 α pregnane 11-20 dione	0
17 α acetamido	3 β 16 β diacetoxy 17 α acetamido 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,26
	3 β 16 α diacetoxy 17 α acetamido 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,03
	3 β acetoxy 16 α hydroxy 17 α acetamido 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,05
16 β benzanido	3 α benzoxy 17 α hydroxy 16 β benzanido 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,02
16 β azido	3 α acetoxy 17 α hydroxy 16 β azido 5 β pregnane 11-20 dione	+ 0,35
	3 β acetoxy 17 α hydroxy 16 β azido 5 α pregnane 11-20 dione	+ 0,43

INFLUENCE DU 20 ETHYLENEDIOXY SUR LA POSITION DU METHYL C₁₈

	C ₁₈
3 α hydroxy 16 β 17 β oxydo 20 éthylènedioxy 5 β isopregnane 11-one	- 0,02
3 β hydroxy 16 β 17 β oxydo 20 éthylènedioxy 5 α isopregnane 11-one	0
3 α acetoxy 16 α 17 α oxydo 20 éthylènedioxy 5 β pregnane 11-one	- 0,08
3 α 17 α dihydro 16 β azido 20 éthylènedioxy 5 β pregnane 11-one	- 0,09
3 α acetoxy 17 α hydroxy 16 β azido 20 éthylène dioxy 5 β pregnane 11-one	- 0,08
3 α benzoxy 17 α hydroxy 16 β benzamido 20 éthylène dioxy 5 β pregnane 11-one	- 0,30

B - VARIATIONS DE POSITION DU SIGNAL METHYL EN C₂₁

SHOOLERY (1) a noté pour ce signal, après avoir réunis les spectres de 17 produits, une position constante à $\tau = 7,87$. Il note cependant deux exceptions, dues l'une à la proximité d'un hydroxyle en 17 α , l'autre à une double liaison Δ 16 conjuguée avec la cétone en 20

L'étude de la variation du méthyl en C₂₁ ne présente pas un intérêt aussi général que celle des variations du méthyl en C₁₈ et C₁₉ faite par ZURCHER, parce qu'elle se limite évidemment aux composés 17 CO-CH₃.

Mais nous avons pu mettre en évidence une mobilité certaine de ce signal en fonction des substitutions en 16-17. Il peut donc y avoir possibilité de pouvoir ainsi déterminer la conformation du cycle D.

Nous prenons comme produit de comparaison, le 3 α hydroxy pregnane 11,20 dione (14). On peut ainsi mesurer les différences de position du signal méthyl, $\Delta\delta$, correspondant à l'influence des différentes substitutions en 16-17.

Le nombre de mesures pour chaque incrément n'est pas

NOTE :

SHOOLERY a utilisé comme solvant le deutérochloroforme, mais le benzène comme référence interne. La valeur donnée plus haut a été obtenue à l'aide d'une formule empirique proposée par YANG (15)

$$\tau = 3,60 + \delta_{(\text{benzène})}$$

suffisant pour que nous puissions prétendre établir une règle d'additivité comparable à celle de ZURCHER . Cependant il est possible de remarquer une certaine reproductibilité dans les variations de position.

On remarque en particulier l'influence pratiquement identique des deux époxydes ; les positions respectives de l'oxygène et du radical acétyl sont en effet symétriques dans les deux configurations.

Les substituants en position 17 α ont particulièrement une forte influence, tendant à déplacer le signal vers les champs faibles (brome, hydroxy, azido).

L'influence est plus faible en position 16. Pratiquement nulle en 16 α , elle est notable en 16 β pour la substitution azide. On remarque que les 16 β hydroxy et 16 β acétate ont des influences de signe différent.

L'effet de déblindage dû au 17 β 16 α azido-alcool sur le 21 méthyl du 17 α COCH_3 est important mais la position relative du 16 α OH étant bien différente que dans le cas d'un 17 β -CO CH_3 , il n'est pas possible de pouvoir faire une comparaison.

un 16 β OH et un 16 β acétate, différence étant notable lorsque nous avons à faire à un 17 α H.

Il est alors impossible avec le seul R.M.N. de faire la part des diverses influences. On se rend seulement compte qu'il y a là une sérieuse limite à l'application de la règle d'additivité qui ne semble s'appliquer vraiment qu'à un système bien rigide.

L'influence des substituants en 16-17, dans le cas d'un dérivé 20 céto, met en jeu l'influence dipolaire de cette cétone et amène des failles dans la règle de Zurcher, qui doit, en conséquence être utilisée avec précaution.

POSITIONS DU SIGNAL METHYL EN C₂₁

Composés	N°	valeurs de τ en ppm	$\Delta\delta$ en ppm
3 α acetoxy 5 β pregnane 11,20 dione	1	7,91 7,87 (1) 7,89 (14)	-
3 α acetoxy 5 β pregr - 16 ène 11,20 dione	2	7,72 7,75 (1)	+ 0,19
3 α acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 β iso-pregnane 11,20 dione	3	7,98	- 0,07
3 α acetoxy 16 α 17 α oxydo pregnane 11,20 dione	4	7,97	- 0,06
3 β hydroxy 16 β 17 β oxydo 5 α iso-pregnane 11,20 dione	19	8,00	- 0,09
3 β acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 α iso-pregnane 11,20 dione	19'	8,00	- 0,09
3 α acetoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 β pregnane 11,20 dione	7	7,58	+ 0,33
3 β acetoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 α pregnane 11,20 dione	20	7,63	+ 0,68
3 α acetoxy 16 α hydroxy 17 α azido 5 β pregnane 11,20 dione	8	7,73	+ 0,28

3 α 16 α diacetoxy 17 α Azido 5 β : pregnane 11,20 dione	9	7,73	+ 0,18
3 β 16 β dihydroxy 17 α azido 5 α pre- gnane 11,20 dione	21	7,65	+ 0,26
3 β 16 β diacetoxy 17 α azido 5 α pre- gnane 11,20 dione	22	7,81	+ 0,10
3 β 16 α dihydroxy 17 α azido 5 α pre- gnane 11,20 dione	23	7,73	+ 0,18
3 β 16 α diacetoxy 17 α azido 5 α pre- gnane 11,20 dione	24	7,76	+ 0,15
3 β 16 β dihydroxy 17 β azido 5 α iso- pregnane 11,20 dione	25	7,66	+ 0,25
3 β 16 β diacetoxy 17 β azido 5 α iso- pregnane 11,20 dione	26	7,68	+ 0,23
17 α azido 5 α pregnane 3,11,16,20 té- traone	27	7,70	+ 0,21
17 β azido 5 α isopregnane 3,11,16,20 tétraone	28	7,69	+ 0,22
3 β 16 β diacetoxy 5 α pregnane 11, 20 dione	29	7,90	+ 0,01
3 β 16 α diacetoxy 5 α pregnane 11, 20 dione	30	7,86	+ 0,05

3 β acetoxy 16 β hydroxy 5 α pregnane 11,20 dione	31	7,86	+ 0,11
3 β 16 β diacetoxy 17 α amino 5 α pre- gnane 11,20 dione	32	7,91	0
3 β 16 β diacetoxy 17 α acétanido 5 α pregnane 11,20 dione	33	7,93	- 0,02
3 β 16 α diacetoxy 17 α acétanido 5 α pregnane 11,20 dione	34	7,92	- 0,01
3 β acetoxy 16 α hydroxy 17 α acéta- nido 5 α pregnane 11,20 dione	35	7,87	+ 0,04
3 α benzoxy 17 α hydroxy 16 β benzanido 5 β pregnane 11,20 dione	34	7,82	+ 0,09
3 α acetoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11, 20 dione	15	7,64	+ 0,27
3 α acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	16	7,60	+ 0,31
3 α 16 β diacetoxy 17 α bromo 5 β pre- gnane 11,20 dione	17	7,74	+ 0,17
3 β acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 α pregnane 11,20 dione	36	7,58	+ 0,33
3 β propionoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 α pregnane 11,20 dione	36'	7,59	+ 0,32

VARIATION DU METHYL EN C₂₁ EN FONCTION DES SUBSTITUANTS EN 16-17

Substitution	Origine	$\Delta\delta$ en ppm
$\Delta 16$	3 α acetoxy 5 β pregn - 16 ène 11,20 dione	+ 0,19
	(1)	+ 0,16
16 β 17 β oxydo	3 α acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 β isopregnane 11,20 dione	- 0,07
	3 β acetoxy 16 β 17 β oxydo 5 α isopregnane 11,20 dione	- 0,09
16 α 17 α oxydo	3 α acetoxy 16 α 17 α oxydo 5 β pregnane 11,20 dione	- 0,06
17 α bromo	3 α acetoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	+ 0,27
16 β hydroxy	3 β acetoxy 16 β hydroxy 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,11
	3 α acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	+ 0,04
	3 β acetoxy 16 β hydroxy 17 α bromo 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,06
16 β acetoxy	3 β 16 β diacetoxy 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,01
	3 α 16 β diacetoxy 17 α bromo 5 β pregnane 11,20 dione	- 0,10
17 azido	3 β 16 β dihydroxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,20
	3 β 16 β diacetoxy 17 α azido 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,20

16 α hydroxy	3 α acétoxy 16 α hydroxy 17 α azido 5 β pregnane 11,20 dione	- 0,02
16 α acetoxy	3 α 16 α diacetoxy 17 α azido 5 β pregnane 11,20 dione	- 0,02
17 α hydroxy	(1)	+ 0,19
	(11)	+ 0,17
16 β azido	3 α acétoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 β pregnane 11,20 dione	+ 0,14
	3 β acetoxy 16 β azido 17 α hydroxy 5 α pregnane 11,20 dione	+ 0,09

R E F E R E N C E S

- 1 J.N. SHOOLERY et M.T. ROGERS, J. Am. Chem. Soc. 1958
80, 5121
- 2 R.F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1775
- 3 R.F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2054
- 4 E.R. MALINOWSKI, M.S. MANHAS, G.H. MULLER et A.K. BOSE,
Tetrahedron Letters 1161, 1963
- 5 A.I. COHEN et S. ROCK, Stéroïds, 1964, 3, 243
- 6 N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS "Applications of N.M.R. Spectros-
copy in Organic Chemistry" Holden Day Inc. , 1964
- 7 LELAND, L. SMITH, Steroids, 1964, 4, n° 3 p. 395
- 8 K. TORI et E. KOMDO, Steroids, 1964, 4, p. 713
- 9 KAWAZOE Y, STAO Y. MATSUME M., HAZEGAWA H., OKAMOTO T.,
TSUDO F., Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 1962, 10, 338
- 10 J. JACQUESY, J. LEHN, J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim.
France, 1961, 2444.
- 11 A.D. CROSS et C. BEARD, J. Am. Chem. Soc. 1944, 86, 5317
- 12 G. NATHANSOHN, G. WINTERS et A. VIGEVANI (non publié)
- 13 F.V. BRUTCHER Jr. et W. BAUER Jr., J. Am. Chem. Soc.,
1962, 34, 2321
- 14 C.W. SHOPPEE et Coll. Tetrahedron Letters, 1964, 34, 2321
- 15 H.C. YANG et DING DSUNG, H. YANG Tetrahedron Letters,
1960, p. (10-14)
- 16 S. RAKHIT et Ch. R. ENGEL. Can. J. Chem. 1962, 40, 2163
- 17 E. ARNAL, D. CHERON, Ph. F. WINTERNITZ, Bull. Soc. Chim.
France, 1965, 2437.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion sont pris en capillaires, sur appareil Culatti, et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre électronique JOUAN, fonctionnant sur la longueur d'onde de la raie D du sodium.

Les spectres infra-rouges proviennent d'un I.R. 4 BECKMANN. Ils sont pris en phase solide sur des pastilles contenant 200 mg de bromure de potassium et 2,5 mg d'échantillon.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été pris soit sur appareil VARIAN V 4311 équipé d'un superstabilisateur, opérant à la fréquence de 56,4 Mc, soit sur un appareil VARIAN A 60. Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne. Les valeurs sont exprimées en tau (τ)

Les analyses quantitatives proviennent principalement du laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. à Montpellier et du laboratoire de Microanalyse Alfred BERNHARDT - Max Planck Institut - Mulheim (Ruhr)

Pour l'analyse, les échantillons sont séchés sous un vide de 0,001 mm Hg en présence d'anhydride phosphorique pendant 24 h.

L'acétylation habituelle signifie que le produit en solution dans la pyridine et l'anhydride acétique est laissé à température ambiante durant 15 h.

Les chromatographies en couches minces sont faites avec du gel de silice MERCK, G. d'après Stahl.

3 α -ACETOXY-PREGNANE-11,20-DIONE (I)

Spectre R.M.N. dans le deutérochloroforme

τ = 9,44	C ₁₈
τ = 8,86	C ₁₉
τ = 7,99	acétate
τ = 7,91	C ₂₁
τ = 7,45	C ₁₂

3 α -ACETOXY-17 α -BROMOPREGNANE-11,20-DIONE (II)

13,3 g de I sont dissous dans 200 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Après reflux de dix minutes, pour éliminer les traces d'eau, on laisse refroidir vers 40° et on ajoute 7,92 g de N-bromosuccinimide. Après agitation-vibration, illumination et reflux pendant 10 min. la solution s'étant décolorée, est refroidie, essorée sur sulfate de sodium, puis lavée 3 fois au bicarbonate de sodium, 4 fois à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et après évaporation du solvant, on obtient 11,870 g d'un produit cristallisé (éther) F = 162-164°.

Analyse pour C₂₃H₃₃O₄Br

	calculé %	trouvé %
C	60,92	60,76
H	7,32	7,30

Spectre R.M.N. dans le deutérochlorforme :

$\tau = 9,29$ (C_{18})	$\tau = 8,84$ (C_{19})	$\tau = 7,96$ (acétate)
$\tau = 7,64$ (C_{20})	$\tau = 7,40$ (C_{12})	$\tau = 5,31$ (3 β H)

3~~4~~ACETOXY-PREGN-16-ENE-11,20-DIONE (III)

11,850 g de II sont dissous dans 137 ml de diméthylformamide commercial. On ajoute 3,5 g de chlorure de lithium, préalablement séché 24 h sous vide phosphorique. La solution est portée à reflux pendant 2 à 3 h. Le mélange réactionnel, devenu jaune, est versé sur de la glace pilée. Après 30 min. de repos, le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée. On obtient 11,6 g de produit sec. Après plusieurs recristallisations dans l'éther, on a :

$$F = 157^\circ - 161^\circ \quad [\alpha]_D = + 102^\circ 2 \text{ (alcool, } c = 1 \text{)}$$

$$\text{Spectre U.V. : } \lambda_{\text{max}}^{\text{alcool}} = 235 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 7905$$

Infra-rouge	1735 cm^{-1} (3 acétate)	1700 cm^{-1} (11 cétone)
	1660 cm^{-1} (20 cétone conjuguée)	1585 cm^{-1} (double liaison)
	1245 cm^{-1} (3 acétate)	1029 cm^{-1} (C-O en 3) en 16)

R.M.N. dans le deutérochlorforme

9,19 (C_{18})	8,82 (C_{19})
7,97 (3 acétate)	7,72 (C_{21})
7,51	7,03
6,82	5,32 (3 β H)
3,26	

Analyse pour $C_{23}H_{32}O_4$

	calculé %	trouvé %
C	74,16	73,99
H	8,66	8,71

3 α -ACETOXY-16- β -HYDROXY-17- α -BROMO-PREGNANE-11,20-DIONE (IV)

11,6 g de III sont dissous dans 200 ml de dioxanne pur. Après addition de 11 g de N-bromoacétamide, 20 ml d'eau, 1,5 ml d'acide perchlorique, la solution est laissée à l'obscurité pendant 48 h. La fin de réaction est mise en évidence par la disparition de la bande d'absorption U.V. à 235 m μ . On décompose alors sur de la glace pilée et on décolore par l'addition de quelques ml. d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium à 10 %.

Après extraction à l'éther, lavage au bicarbonate (3 fois) et à l'eau (3 fois), séchage sur sulfate de sodium, on obtient par évaporation du solvant, 13,280 g d'une huile brute.

En filtrant en solution dans benzène sur une colonne de silicagel, on isole un produit qui cristallise dans l'éther F = 177°-178°.

Analyse pour C₂₃H₃₃O₅Br

	calculé %	trouvé %
C	58,85	58,45
H	7,13	6,99

I.R.	3450 cm ⁻¹ (16 OH)	1735 cm ⁻¹ (3 acétate)
	1715 cm ⁻¹ (11 et 20 cétone)	1245 cm ⁻¹ (3 acétate)
	1050 cm ⁻¹	
	1022 cm ⁻¹ (C - O)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,89 (C ₁₈)	7,98 (3 acétate)	7,37 (C ₁₂)
8,83 (C ₁₉)	7,60 (C ₂₁)	5,81 (16 OH)

3 α -16 β -DIACETOXY-17 α -BROMO-PREGNANE-11,20-DIONE (V)

300 mg de IV sont dissous dans 8 cc de pyridine. On ajoute 4 ml d'anhydride acétique. Après 12 h, la solution est reprise par la glace, extraite à l'éther, lavée à l'acide chlorhydrique 10 %, à l'eau, au bicarbonate de sodium, et de nouveau à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, et évaporation du solvant, on obtient un produit cristallisant dans l'éther-hexane.

$$F = 177^{\circ}-178^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 97^{\circ}5 \quad (c = 1) \text{ dichlorométhane}$$

Analyse pour $C_{25}H_{35}O_6Br$

calculé % trouvé %

C	58,71	58,51
H	6,89	6,90

I.R.	1740 cm^{-1} (3 acétate)	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1230 cm^{-1} (3 acétate)	1025 cm^{-1} (3 C = O)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,88 (C_{18})	8,83 (C_{19})	7,98 (3 acétate)
7,96 (16 acétate)	7,74 (C_{21})	7,29
4,29	4,15	

3 α -HYDROXY-16 β -17 β -OXYDOPREGNANE-11,20-DIONE (VI)

a) 17 g de IV sont dissous dans 750 ml de méthanol. On ajoute une solution de 12,5 g de KOH dans 12,5 ml d'eau et 375 ml de méthanol. L'ensemble est mis une heure à reflux et laissé une nuit à la température ambiante. On neutralise avec environ 8 ml d'acide acétique,

jusqu'à pH 7-6. Après avoir été concentré au tiers, sous vide, au bain-marie, la solution alcoolique est jetée sur de la glace pilée et extraite à l'éther. Après lavage à l'eau, au bicarbonate de sodium et à l'eau, on récupère, en évaporant le solvant, 11 g de résidu huileux qui est alors chromatographié sur silicagel désactivé, avec 10 % d'eau. Avec un mélange benzène-acétate d'éthyle 80/20, comme éluant, on obtient un produit cristallisé (éther-hexane). $F = 146-147^{\circ}$.

$$[\alpha]_D = 0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ dichlorométhane})$$

$$[\alpha]_D = -9^{\circ} \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

Analyse pour $C_{21}H_{30}O_4$

	calculé %	trouvé %
C	72,80	72,24
H	8,73	8,65
O	18,47	18,73

I.R.	3450 cm^{-1} (3 OH)	1720 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1046 cm^{-1}	
	1035 cm^{-1} (3-C-O)	840 cm^{-1} (époxyde)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,22 (C_{18})	8,90 (C_{19})
7,99 (C_{21})	7,40 (C_{12})
6,17 doublet (16 α H)	

b) 200 mg de V sont dissous dans 15 cc de méthanol et soumis à l'action de la potasse alcoolique comme précédemment. Après extraction, on récupère une huile qui est filtrée sur silicagel et donne un produit cristallisé $F = 145^{\circ}-147^{\circ}$. Un point de fusion mélangé avec VIa donne $F = 144-146^{\circ}$. Une chromatographie sur couche mince avec un mélange benzène-acétone 9/1 comme éluant, montre que les deux produits migrent de façon semblable.

3 α -ACETOXY-16 β -17 β -OXYDO-PREGNANE-11,20-DIONE (VII)

11 g de VI sont soumis à l'acétylation habituelle dans 25 ml de pyridine avec 13 ml d'anhydride acétique. Après addition de quelques gouttes de méthanol, on précipite la solution sur de la glace pilée, et on extrait à l'éther. Après lavage à l'acide chlorhydrique dilué à l'eau, au bicarbonate et à l'eau, séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant, on obtient une huile non cristallisable.

En chromatographiant sur silicagel, on obtient par élution au benzène, 11,026 g de produit cristallisé. F = 114-118°. Le produit est recristallisé dans l'éther-hexane F = 125-130°.

$$[\alpha]_D = + 23,9^\circ \quad (c = 1 \text{ chloroforme})$$

Analyse pour $C_{23}H_{32}O_5$

	calculé %	trouvé %
C	71,10	71,01
H	8,30	8,13
O	20,59	20,49

I.R.	1740 cm^{-1} (acétate)	1700-1720 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1250 cm^{-1} (acétate)	1028 cm^{-1} (3 C=O)
	865 cm^{-1} (époxyde)	

R.M.N. dans le benzène

9,33 (C_{18})	8,94 (C_{19})
8,28 (C_{21})	8,20 (acétate)

s le deutérochloroforme

9,20 (C_{18})	8,88 (C_{19})	
7,98 (C_{21} + acétate)	7,41 (C_{12})	6,18 doublet (16 α H)
5,30 (3 β H)		

3 α -ACETOXY-17 α -ACIDO-16 α -HYDROXY-PREGNANE-11,20-DIONE (IX)

6 g de VII sont dissous dans 200 ml d'alcool à 95°. On ajoute à la solution alcoolique, 46 ml d'une solution aqueuse contenant 18,3 g d'azothydrate de sodium. Le mélange est ajusté à pH 6 avec quelques gouttes d'acide acétique. Après 36 h de reflux, la solution est précipitée sur de la glace, extraite à l'éther, lavée à la soude 2 % et à l'eau. On obtient, après séchage et évaporation du solvant, 5,2 g de produit cristallisé F = 190-192°.

Après trois recristallisation dans l'acétone-hexane, on isole des aiguilles incolores F = 212-214°.

$$[\alpha]_D = - 7^{\circ}5 \quad (c = 1, \text{ alcool})$$

Analyse pour $C_{23}H_{33}O_5N_3$

	calculé %	trouvé %
C	64,01	64,37
H	7,71	7,98
N	9,74	9,89

I.R.	3420 cm^{-1} (16 OH)	2120 cm^{-1} (N_3)
	1740 cm^{-1} (acétate)	1270 cm^{-1} (acétate)

1720 cm^{-1} (11-20 cétone)
 1075 cm^{-1} (OH)
 1025 cm^{-1}

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,41 (C_{18})	8,86 (C_{19})	7,97 (acétate)
7,73 (C_{21})	5,31 (3 β H)	4,65 (16 α H)

3 α -16 α -DIHYDROXY-17 α -AZIDOPREGNANE-11,20-DIONE (VIII)

100 mg de IX sont dissous dans 15 ml de méthanol, auquel on ajoute 0,5 ml d'acide perchlorique. Après 10 h d'agitation sous azote, on jette sur de la glace pilée recouverte de bicarbonate de sodium. Une extraction à l'éther, suivie de trois lavages à l'eau, et d'un séchage sur sulfate de sodium permet d'obtenir après évaporation du solvant, 82 mg d'un résidu que l'on cristallise dans l'acétone-hexane F = 207-208°.

$$[\alpha]_D = -38^\circ \quad (c = 1, \text{alcool})$$

I.R. 3520 cm^{-1} 3430 cm^{-1} 3260 cm^{-1} (OH)
 2230 cm^{-1} (N_3) 1712 cm^{-1} (11-20 cétone)
 1075 cm^{-1} , 1038 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} (C - O)

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3$

	calculé %	trouvé %
C	64,76	65,28
H	8,02	8,19
N	10,79	11,15

3 α -16 α -DIACETOXY-17 α -AZIDOPREGNANE-11,20-DIONE (X)

500 mg de IX, sont dissous dans 5 ml de pyridine avec 2,5 ml d'anhydride acétique. Après une nuit, on ajoute quelques gouttes de méthanol puis on verse la solution sur de la glace pilée. Après extraction à l'éther, lavage et séchage, l'évaporation du solvant laisse 550 mg d'une huile non cristallisée. Après filtration en solution dans du benzène, sur une colonne de silicagel, on obtient 350 mg d'un produit qui cristallise dans l'acétone-hexane

$$F = 190-194^\circ$$

$$[\alpha]_D = + 44^{\circ}6 \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

Analyse pour $C_{25}H_{35}O_6N_3$

	calculé %	trouvé %
C	63,40	63,84
H	7,45	7,81
N	8,87	8,96

I.R.	2115 cm^{-1} (N_3)	1750 cm^{-1} (acétate)
	1240 cm^{-1} (acétate)	1073 cm^{-1} , 1028 cm^{-1} (C-O-)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,41 (C_{18})	8,87 (C_{19})	7,96 (3 acétate)
7,91 (16 acétate)	7,73 (C_{21})	5,27 (3 β H)

3 α -ACETOXY-16 α -HYDROXY -17 α -AMINO-PREGNANE-11,20-DIONE (XI)

a) 100 mg de IX sont dissous dans 1 ml d'alcool, avec 0,6 ml d'hydrazine hydratée à 98 % et quelques traces de nickel Raney. On porte à ébullition, en ajoutant quelques gouttes d'alcool lorsqu'un précipité se forme. Le chauffage est prolongé jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Après filtration sur cellite et évaporation, on obtient une mousse non cristallisable.

I.R.	3450 cm^{-1} bande large (16 OH et amine)
	1740 cm^{-1} (acétate)
	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1640 cm^{-1} (amine)

Le spectre I.R. montre la disparition totale de la bande azide à 2120 cm^{-1} . Après plusieurs chromatographies sur silicagel, on

obtient toujours une mousse incristallisable, avec un mélange benzène-acétate d'éthyle 50/50 comme éluant, et donnant une tache unique en chromatographie sur couche mince.

b) 800 mg de IX sont dissous dans 30 ml d'alcool. Après addition de 200 mg de platine Adams, l'ensemble est soumis à hydrogénation à pression atmosphérique pendant 12 h. On arrête la réaction lorsque le spectre d'un échantillon montre la disparition totale de la bande azide. La solution est alors filtrée sur cellite, et amenée à sec par évaporation sous vide.

Il reste une huile non cristallisable.

I.R.	3450 cm^{-1} (alcool, amine)	1740 cm^{-1} (acétate)
	1705 cm^{-1} (11-20 dicétone)	1600 cm^{-1} (amine)
	1250 cm^{-1} (acétate)	1072 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} (OH)

Ce résidu est dissous dans l'éther anhydre, et après addition de quelques gouttes de méthanol chlorhydrique, l'ensemble est laissé au repos à + 5° pendant 12 h.

Après filtration, séchage, on obtient un produit amorphe : F = 178-182° (décomposition qui résiste à tout essai de recristallisation).

Essai de diazotation de XI

700 mg de chlorhydrate précédent sont dissous dans 10 ml d'acide acétique à 50 %. Après addition d'une solution de nitrite de sodium dans l'acide acétique (1 g dans 5 ml), l'ensemble est agité, à + 5°, pendant 18 h. Après décomposition sur de la glace pilée, extraction à l'éther, lavage à l'acide ClH 20 %, et à l'eau, séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation du solvant laisse un résidu huileux

non cristallisable.

Après deux chromatographies sur 60 g de silicagel chaque fois, on isole une huile rebelle à toute cristallisation, donnant une seule tache, en chromatographie sur couche mince.

3 α -ACETOXY-16 α -HYDROXY - 17 α -ACETAMIDO-PREGNANE-11,20-DIONE (XII)

250 mg de X sont dissous dans 3 ml d'alcool. On ajoute 1,8 ml d'hydrazine et quelques traces de Nickel Raney. La solution est portée à ébullition sur le bain-marie. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, on obtient par filtration sur cellite et évaporation, 250 mg d'un produit huileux qui est chromatographié sur 25 g de silicagel. Un mélange benzène-acétate d'éthyle 90/10 permet d'éluer 145 mg de produit cristallisé : F = 196-199°.

On recristallise trois fois dans l'acétone-hexane : F = 204-207°.

$$[\alpha]_D = + 16,8 \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

I.R.	3450 cm^{-1} (alcool, amine)	1730 cm^{-1} (acétate)
	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)	1640 cm^{-1} (amide I)
	1540 cm^{-1} (amide II)	1075 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C - O)

Analyse pour $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6$

	calculé %	trouvé %
C	67,09	67,31
H	8,33	8,14
N	3,13	3,15

3 α -16 α -DIACETOXY-17 α -ACETAMIDO-PREGNANE-11,20-DIONE (XIII)

0,090 g de XI sont dissous dans 5 ml de pyridine avec 2 ml d'anhydride acétique. Après une nuit à température ambiante, on ajoute quelques gouttes de méthanol, et l'évaporation à sec laisse un résidu huileux qui est filtré sur une petite colonne de silicagel. Il faut 2 chromatographies sur 9 g de silicagel chaque fois, pour obtenir finalement 10 mg de produit cristallisé : F = 291-294°.

$$[\alpha]_D = -25^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

I.R.	1740 cm^{-1} (acétate)	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1640 cm^{-1} (amide I)	1540 cm^{-1} (amide II)
	1075 cm^{-1} (C - O -)	1025 cm^{-1} (C - O -)

Analyse pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6$

	calculé %	trouvé %
C	66,23	66,48
H	8,03	7,87
N	2,86	2,78

3 α -HYDROXY-16 α -17 α -OXYDO-PREGNANE-11,20-DIONE (XIV)

10 g de III en solution dans 300 ml de méthanol sont refroidis à 15°, et traités avec 15 ml de soude 4 N glacée. On ajoute à 0° progressivement 30 ml de H_2O_2 à 30 %. Ce mélange est placé à + 5° pendant 40 h. La solution est alors filtrée et le filtrat est dilué dans un litre d'eau salée contenant 200 g de chlorure de sodium. Après une heure dans un bac à glace, on filtre et le gâteau obtenu, est lavé jusqu'à neutralité, puis séché à 50° pendant 10 h : F = 219-220°.

On recristallise trois fois dans l'éther-hexane :
F = 230-232°.

$$[\alpha]_D = + 86^\circ \quad (c = 1, \text{acétone})$$

Analyse pour $C_{21}H_{30}O_4$

	calculé %	trouvé %
C	72,80	72,17
H	8,73	8,71
O	18,47	18,39

I.R.	3430 cm^{-1} (O - H)	3040 cm^{-1} (époxyde)
	1704 cm^{-1} (cétone)	1077 cm^{-1} , 1032 cm^{-1} (C - O -)
	857 cm^{-1} , 841 cm^{-1} (époxyde)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,04 (C_{18})	8,85 (C_{19})
7,97 (C_{21} + acétate)	
6,21 (16 $\frac{1}{3}$ H)	

3 α -ACETOXY-16 α -17 α -OXYDOPREGNANE-11,20-DIONE (XV)

8,5 g de XIV sont dissous dans 25 ml de pyridine avec 12 ml d'anhydride acétique. Après une nuit et traitement habituel, on obtient un produit qui cristallise dans l'acétone-hexane $F = 153-154^\circ$.

$$[\alpha]_D = + 101^\circ \quad (c = 1, \text{acétone})$$

Analyse pour $C_{23}H_{32}O_5$

	calculé %	trouvé %
C	71,10	71,36
H	8,30	8,07
O	20,59	20,56

I.R.	1735 cm^{-1} (acétate)	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)
	1240 cm^{-1} (acétate)	1066 cm^{-1} , 1027 cm^{-1} (C-O-)
	857 cm^{-1} ? 841 cm^{-1} (époxyde)	

R.M.N.	C_{18}	C_{19}	C_{21}	3-OAc	16 H	3 H
benzène	9,14	8,87	8,33	8,21		
CCl_3	9,04	8,85		7,97 (6 H)	6,21	5,35

3 α -ACETOXY-17 α -HYDROXY-16 β -AZIDO-PREGNANE-11,20-DIONE (XVII)

8 g de XV sont dissous dans 450 ml d'alcool à 95°, à ébullition. On ajoute une solution contenant 24 g de N_3Na dans 60 ml d'eau, tamponnée à pH 6, à l'aide de quelques gouttes d'acide acétique. La réaction se poursuit à reflux pendant 72 h, en étant contrôlée par chromatographie en couches minces. Le mélange réactionnel est concentré au tiers, refroidi, puis versé sur de la glace pilée. Après extraction au dichlorométhane, lavage et séchage, l'évaporation du solvant laisse un produit huileux non cristallisable. Ce résidu est soumis à l'acétylation dans 20 ml de pyridine et 10 ml d'anhydride acétique. Après traitement habituel, on obtient un produit cristallisé : F = 221-222°, qui, par cinq recristallisations successives dans l'acétone-hexane donne :

$$F = 222-224^\circ (\text{dec.})$$

$$[\alpha]_D = + 114^\circ \quad (c = 1, \text{chloroforme})$$

Analyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_3$

	calculé %	trouvé %
C	64,01	63,94
H	7,71	7,68
N	9,74	10,10

I.R.	3495 cm^{-1} (OH)	2107 cm^{-1} (N_3)
	1717 cm^{-1} (11-20 cétone)	1253 cm^{-1} (acétate)
	1073 cm^{-1} , 1027 cm^{-1} (C-O-)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,04 (C_{18})	8,84 (C_{19})
7,98 (acétate)	7,58 (C_{21})
5,37 ($3\beta\text{H}$)	

3 α -17 α -DIHYDROXY-16 β -AZIDOPREGNANE-11,20-DIONE (XVI)

500 mg de XVII sont dissous dans 70 ml de méthanol avec 2,5 ml d'acide perchlorique. Après agitation, sous atmosphère d'azote, pendant 24 h, on précipite la solution sur de la glace pilée. L'extraction au dichlorométhane, après lavage au bicarbonate de sodium et à l'eau, séchage sur sulfate de sodium, donne, après évaporation du solvant, 280 mg d'un produit cristallisé : F = 100-110°.

Après plusieurs recristallisations dans le dichlorométhane-hexane, on obtient : F = 118-120°

$$[\alpha]_D = + 124^\circ \quad (c = 1, \text{acétone})$$

I.R.	3430 cm^{-1} (3 OH)	2115 cm^{-1} (N_2)
	1720 cm^{-1} (11-20 cétone)	1077 cm^{-1} , 1034 cm^{-1} (C-O-)

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

	calculé %	trouvé %
C	64,76	63,89
H	8,02	8,03
N	10,79	10,78
O	16,43	16,41

REDUCTION DE L'AZIDE (XVII) PAR L'HYDRAZINE HYDRATÉE (XVIII)

900 mg de XVII sont dissous dans 5 ml d'alcool avec 3 ml d'hydrazine hydratée. Après avoir ajouté quelques traces de nickel Raney, on porte à ébullition en ajoutant un peu d'alcool pour éviter une précipitation. Au bout d'une heure environ, le dégagement gazeux cesse et on filtre la solution sur cellite. L'évaporation du solvant laisse un produit huileux incristallisable.

I.R.	3400 cm^{-1} (amine, alcool)	1740 cm^{-1} (acétate)
	1705 cm^{-1} (11-20 cétone)	1640 cm^{-1} (amine)
	1245 cm^{-1} (acétate)	1030 cm^{-1} (C-O-)

ACETYLATION DE XVIII (XIX)

750 mg d'huile brute précédente, sont soumis à acétylation dans 5 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride acétique. Après traitement habituel, on obtient une huile incristallisable que l'on chromatographie sur 50 mg de silicagel. Le mélange benzène-acétate d'éthyle 50/50 permet d'éluer 350 mg d'une huile incolore toujours incristallisable. Ces fractions centrales réunies, sont rechromatographiées sur colonne d'alumine, mais on cherche en vain à cristalliser ce produit.

Le spectre I.R. indique bien une bande amide I à 1652 cm^{-1} mais la bande amide II est absente, il reste cependant une bande alcool non acétylée.

I.R.	3470 cm^{-1} (17 OH)	1735 cm^{-1} (acétate)
	1708 cm^{-1} (11,20 cétone)	1654 cm^{-1} (amide I)
	1243 cm^{-1} (acétate)	1068 cm^{-1} , 1028 cm^{-1} (C-O-)

REDUCTION CATALYTIQUE DE XVII

5,2 g de XVII sont dissous dans 250 ml de méthanol avec quelques gouttes de benzène pour achever la dissolution. On ajoute 500 mg de platine Adams et le mélange est soumis à hydrogénation sous la pression atmosphérique, avec agitation pendant 36 h. Au bout de ce temps, l'infra-rouge montre la disparition totale de la bande azide. La solution alcoolique est filtrée sur cellite, puis évaporée sous vide. On obtient alors un résidu huileux qui est repris par un peu de méthanol puis jeté sur glace pilée additionnée d'acide chlorhydrique à 20 %. L'ensemble est extrait au chloroforme. On sépare ainsi les produits neutres (N). La solution chlorhydrique est alcalinisée par de la soude, et extraite au chloroforme. Après lavage et évaporation, on obtient 1,8 g de produits basiques huileux (B). Ceux-ci sont soumis à acétylation habituelle et chromatographiés sur alumine Woelm désactivée par 10 % d'eau. Par élution au mélange benzène-éther 90/10, on sépare 1,12 g de produit cristallisé : $F = 224-234^{\circ}$. Après cinq recristallisations dans l'acétate d'éthyle-méthanol, on obtient : $F_B = 245-251^{\circ}$.

Les produits neutres (N) récupérés dans la solution organique sont alors recristallisés dans l'acétate d'éthyle-méthanol, par commencement, à l'aide d'un cristal provenant de B.

$$F_N = 235-238^{\circ}$$

Un point de fusion mélangé de B et de N donne :

$$F_{B-N} = 236-240^{\circ}$$

Les spectres I.R. de (B) et de (N) sont identiques. La migration en couche mince est la même.

I.R.	3480 cm^{-1} (OH)	1745 cm^{-1} (acétate)
	1710 cm^{-1} (11-20 cétone)	1658 cm^{-1} (amine)
	1275 cm^{-1} , 1253 cm^{-1} (acétate)	
	1078 cm^{-1} , 1044 cm^{-1} (C-O-)	

Analyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5$

	calculé %	trouvé %
C	68,12	64,59
H	8,70	8,27
N	3,45	3,14
O	19,73	20,41

$$[\alpha]_D = + 10^{\circ}2 \quad (c = 1, \text{méthanol})$$

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,06 (C_{18})	8,86 (C_{19})
7,98 (acétate)	7,58 (C_{12})
5,53 (3 β H)	

3 α -HYDROXY-16 α -17 α -OXYDO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-11-ONE (XX)

Dans 50 ml de benzène anhydre, on dissout 1 g d'époxyde XIV et 1 g de glycol éthylénique fraîchement redistillé. Le mélange est porté à ébullition pour chasser l'humidité. Après l'addition de 30 mg d'acide p-toluène sulfonique, on suit la réaction par chromatographie sur couche mince. Au bout de 5 h d'ébullition, un produit rouge, de dégradation commence à se former. On arrête alors la réaction par addition de bicarbonate de sodium. La solution, étendue d'éther, est lavée au bicarbonate et à l'eau. Après addition d'une goutte de pyridine, on sèche sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un

résidu huileux. Une chromatographie sur couche mince montre, à côté de traces de produit de départ, la présence d'un produit presque pur, légèrement plus polaire. Ce résidu est alors chromatographié sur 30 g d'alumine légèrement basique et par élution avec un mélange éther-acétate d'éthyle 85/15, on isole un produit cristallisé. $F = 107-109^{\circ}$.

Après trois recristallisations dans l'acétate d'éthyle on obtient :

$$F = 111-113^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 72,5 \quad (c = 1, \text{éthanol})$$

Analyse pour $C_{23}H_{34}O_5$

	calculé %	trouvé %
C	70,74	70,47
H	8,78	8,92
O	20,49	20,11

I.R. 3450 cm^{-1} (OH) 1705 cm^{-1} (11 cétone)
 1075 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C-O-)
 875 cm^{-1} (époxyde)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,10 (C_{18})	8,85 (C_{19})
8,64 (C_{21})	7,42 (C_{12})
6,50 (16 β H)	5,99 (éthylénedioxy)

HYDROLYSE DE XX

100 mg de XX sont dissous dans 20 ml d'acétone, auquel ont été ajoutés deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Après un reflux d'une h, l'évaporation à sec laisse un résidu qui est repris par

de l'acétate d'éthyle, puis lavé au bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage et évaporation on obtient ainsi 88 mg d'un résidu qui cristallise dans l'éther-hexane : F = 225-226°.

Un point de fusion mélangé avec XIV (F = 224-226°) ainsi qu'une chromatographie en couche mince montre l'identité de ce produit avec XIV. Les spectres I.R. sont superposables.

3 α -ACETOXY-16 α -17 α -OXYDO-20-ETHYLENEDIOXYPREGNANE-11-ONE (XXI)

2 g de XX sont acétylés dans 10 ml de pyridine avec 5 ml d'anhydride acétique. Après extraction, on isole un produit que l'on cristallise dans l'éther.

F = 118-120°

$[\alpha]_D = + 89^{\circ}6$ (c = 1, dichlorométhane)

Analyse pour $C_{25}H_{36}O_6$

	calculé %	trouvé %
C	69,42	69,62
H	8,39	8,06
O	22,19	21,42

I.R. 1720 cm^{-1} (C = O) 1250 cm^{-1} (acétate)
 1075 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (OH)
 875 cm^{-1} (époxyde)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,12 (C_{18})	8,86 (C_{19})	8,67 (C_{21})
7,99 (acétate)	7,47 (C_{12})	6,57 (16 β H)
6,05 (cétal)	5,32 (3 β H)	

3 α -17 α -BIHYDROXY-16 β -AZIDO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-11-ONE (XXII)

a) 300 mg de XX sont dissous dans 100 ml d'alcool 95°. On ajoute 1 g d'azidure de sodium dissous dans le minimum d'eau, ainsi que quelques gouttes d'acide acétique pour neutraliser le milieu aux environs de pH 6. Après 48 h de reflux, avec agitation, on n'observe, en suivant la réaction par chromatographie sur couches minces, aucune formation d'azide ; la solution est alors concentrée au tiers, reprise par du benzène, lavée à la soude 1 % et à l'eau. L'évaporation de solvant, préalablement séché, laisse apparaître un résidu cristallisé F = 116-118° identique au produit de départ XX (chromatographie sur couches minces et spectrographie infrarouge).

b) 2,5 g de XX sont dissous dans 75 ml de diméthylsulfoxyde avec 10 g d'azidure de sodium. Après avoir ajouté quelques gouttes d'acide acétique, on soumet le mélange à une agitation magnétique à 100° pendant 6 h. La solution est reprise par de la glace pilée, extraite à l'éther, lavée au bicarbonate et à l'eau. Avant de sécher sur sulfate de sodium, la solution étherée reçoit une trace de pyridine. L'évaporation conduit à 2,3 g d'un produit brut que l'on cristallise dans l'éther-hexane : F = 185-187°.

$$[\alpha]_D = + 57^{\circ}5 \quad (c = 1, \text{ dichlorométhane})$$

Analyse pour $C_{23}H_{35}O_5N_3$

	calculé %	trouvé %
C	63,72	63,76
H	8,14	8,29
O	9,69	9,97
N	18,45	18,32

I.R.	3480 cm^{-1} (OH)	2120 cm^{-1} (N_3)
	3380 cm^{-1} (OH)	1700 cm^{-1} (11 cétone)
	1075 cm^{-1} , 1038 cm^{-1} (C-O-)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,13 (C_{18})	8,85 (C_{19})	8,59 (C_{21})
7,40 (C_{12})	5,95 (cétal)	

3 α -ACETOXY-17 α -HYDROXY-16 β -AZIDO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-11-ONE
(XXIII)

a) 200 mg de XXI sont traités dans 15 ml de diméthylsulfoxyde par 1 g d'azidure de sodium, de la même façon que précédemment. On obtient une huile non cristallisée qui est chromatographiée sur alumine basique. Par élution au benzène, on isole 75 mg de produit F = 118-120° correspondant au produit de départ. Le spectre infrarouge montre l'absence de bande azide à 2120 cm^{-1} .

Par élution au gradient benzène-acétate d'éthyle, on sépare diverses fractions contenant 118 mg de produit cristallisé : F = 133-137°

I.R.	3500 cm^{-1} (OH)	2110 cm^{-1} (N_3)
	1735 cm^{-1} (C = O)	1250 cm^{-1} (acétate)
	1075 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C-O-)	

b) 2 g de XXII sont soumis à l'acétylation habituelle dans 10 ml de pyridine, et 5 ml d'anhydride acétique. Après extraction à l'éther, on récupère une huile non cristallisée qui est chromatographiée sur une colonne de 60 g d'alumine basique. Par élution à l'éther pur, 1,3 g de produit cristallisé sont obtenus : F = 135-138°. Après quatre recristallisations dans l'éther-hexane, on a : F = 140-142°.

I.R.	3580 cm^{-1} (OH)	2110 cm^{-1} (N_3)
	1740 cm^{-1} (C = O)	1702 cm^{-1} (11 cétone)
	1240 cm^{-1} (acétate)	1075 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C - O)

L'identité entre les produits XXIII a et XXIII b est mise en évidence par un point de fusion mélangé : F = 133-135° et par une chromatographie sur couche mince.

$$[\alpha]_D = + 87^\circ \quad (c = 1, \text{dichlorométhane})$$

Analyse pour $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}_3$

	calculé %	trouvé %
C	63,13	63,24
H	7,84	7,86
N	8,84	8,83
O	20,19	20,37

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,12 (C_{18})	8,83 (C_{19})	8,57 (C_{21})
7,98 (acétate)	7,40 (C_{12})	5,95 (cétal)
5,25 (3 β H)		

REDUCTION DE XXII PAR L'HYDRAZINE HYDRATÉE (XXIV)

130 mg de XXII sont dissous dans 2 ml d'alcool à 95°, avec 0,7 ml d'hydrazine hydratée. Après addition de quelques milligrammes de nickel Raney la solution est portée à ébullition jusqu'à cessation de dégagement gazeux. On filtre sur cellite et on évapore à sec. La mousse blanche obtenue résiste à toute tentative de cristallisation. Un essai de sublimation reste vain. L'infrarouge indique la disparition totale de la bande azide à 2120 cm^{-1} .

I.R. 3450 cm^{-1} (OH, NH_2) large bande
 1720 cm^{-1} (cétone)
 1615 cm^{-1} (NH_2) large bande
 1065 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} (C-O-)

HYDROLYSE DE XXII

100 mg de XXII sont dissous dans 20 ml d'acétone, auquel on ajoute trois gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Après un reflux d'une heure, on évapore à sec, reprend par du benzène et filtre sur une petite colonne contenant 5 g de silicagel. Un produit cristallisé blanc est ainsi obtenu.

F = 214-216°

Ce produit s'avère identique à XVII. Un point de fusion mélangé donne F = 214-216°.

La chromatographie sur couche mince confirme l'identité de ces deux produits.

ESSAI D'OBTENTION DU 3 α -ACETOXY-17 α -HYDROXY-16 β ACETAMIDO-20-ETHYLE-NEDIOXY-PREGNANE-11-ONE (XXV)

La mousse précédente XXIV est soumise à acétylation dans les conditions habituelles. On détruit l'excès d'anhydride acétique par quelques gouttes de méthanol avant extraction à l'éther, lavage au bicarbonate de sodium et à l'eau. L'huile obtenue est chromatographiée deux fois sur 3 g d'alumine basique. Par élution au mélange benzène-acétate d'éthyle 50/50, on obtient 80 mg d'un produit qui résiste à toute tentative de cristallisation.

I.R.	3450 cm^{-1} (OH)	1710 cm^{-1} (11 cétone)
	1740 cm^{-1} (C = O, acétate)	1670 cm^{-1} (amide I)

1538 cm^{-1} (amide II)

1740 cm^{-1} (acétate)

1070 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} (C-O-)

3 α -ACETOXY-17 α -HYDROXY-16 β -AMINO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-11-ONE (XXVI)

600 mg de XXIII sont dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir ajouté 300 mg de platine Adams, on soumet à hydrogénation sous pression atmosphérique, en agitant pendant 36 h. La solution est filtrée sur cellite et évaporée.

On obtient un produit cristallisé : F = 220-222° (acétone-hexane).

Analyse pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}$

	calculé %	trouvé %
C	66,74	66,73
H	8,75	8,59
N	3,12	2,93
O	21,35	21,18

I.R. 3610 cm^{-1} , 3420 cm^{-1} (alcool, amine)
 1735 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} (cétone, acétate)
 1605 cm^{-1} (amine) 1250 cm^{-1} (acétate)
 1058 cm^{-1} , 1018 cm^{-1} (C-O-)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,11 (C_{18})	8,84 (C_{19})	8,58 (C_{21})
7,99 (acétate)	7,44 (C_{12})	6,00 (cétal)
5,31 (3 β H)		

3 α -BENZOXY-17 α -HYDROXY-16 β -BENZAMIDIDO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-
11-ONE (XXVII)

600 mg de XXIV, à l'état huileux sont dissous dans 5 ml de pyridine avec 1,5 ml de chlorure de benzoyle fraîchement redistillé sur carbonate de potassium. Après 24 h, la solution est reprise par la glace pilée, et extraite à l'acétate d'éthyle ; la solution organique, lavée au bicarbonate de sodium et à l'eau, séchée sur sulfate de sodium est évaporée à sec et on récupère 720 mg d'huile brute.

En Chromatographiant sur 80 g d'alumine Woelm désactivée avec 3 % d'eau, il est possible de séparer, par élution à l'acétate d'éthyle, 475 mg d'un produit qui cristallise dans le méthanol.

$$F = 274-279^{\circ}$$

Après six recristallisations successives dans le méthanol, on obtient $F = 301-304^{\circ}$.

$$[\alpha]_D = + 59^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dichlorométhane})$$

$$[\alpha]_D = + 58^{\circ} \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

Analyse pour $C_{37}H_{45}O_7N$

	calculé %	trouvé %
C	72,17	71,96
H	7,37	7,14
O	18,19	18,11
N	2,27	2,48

I.R.	3600 cm^{-1} (NH)	3450 cm^{-1} (OH)
	1710 cm^{-1} (cétone, ester)	1662 cm^{-1} (amide I)
	1600 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} (aromatique)	1532 cm^{-1} (amide II)
	1275 cm^{-1} (benzoate)	1065 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} (C-O-)
	715 cm^{-1} (aromatique)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,05 (C_{18})	8,81 (C_{19})	8,62 (C_{21})
6,00 (cétal)	5,50 (3 β H)	2,50 (aromatique)

3 α -BENZOXY-17 α -HYDROXY-16 β -BENZAMIDO-PREGNANE-11,20-DIONE (XXVIII)

500 mg de XXVII sont dissous dans 25 ml d'acétone avec trois gouttes d'acide chlorhydrique concentré, et la solution est portée à ébullition pendant 1 h, sur bain-marie, puis laissée une nuit au repos à température ambiante.

Une chromatographie sur couche mince montre la disparition totale du produit de départ. Il s'est formé un produit nouveau légèrement plus polaire ainsi que des impuretés légères.

On évapore à sec, reprend à l'acétate d'éthyle pur, lave au bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage, l'évaporation du solvant donne un résidu huileux qui ne cristallise pas.

Une chromatographie sur 50 g de silicagel permet d'isoler par élution avec un mélange benzène-acétate d'éthyle 85/15 un produit cristallisé : F = 138-140°.

Après trois recristallisations dans l'acétone-hexane, on obtient :

$$F = 148-150^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 89^{\circ} \quad (c = 1, \text{chloroforme})$$

Analyse pour $C_{35}H_{40}O_6N$

	calculé %	trouvé %
C	73,53	71,51
H	7,23	7,28
N	2,45	2,41
O	16,79	16,16

I.R.	3450 cm^{-1} (OH, NH)	3095 cm^{-1} (aromatique)
	1715 cm^{-1} (ester, cétone)	1675 cm^{-1} (amide I)
	1610 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} (aromatique)	1550 cm^{-1} (amide II)
	1280 cm^{-1} (benzoate)	715 cm^{-1} (aromatique)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,35 (C_{18})	8,83 (C_{19})	7,82 (C_{21})
5,50 (3 β H)	2,58 (aromatique)	

3 α -HYDROXY-16 β -17 β -OXYDO-20-ETHYLENEDIOXY-PREGNANE-11-ONE (XXIX)

1 g de VI est dissous dans 50 ml de benzène avec 1 g d'éthylène glycol redistillé. On porte à ébullition dans un ballon muni d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant. Au bout d'une demi-heure, l'addition de 40 mg d'acide paratoluène sulfonique catalyse la réaction qui est suivie par chromatographie sur couche mince. Deux heures après, on note la quasi-disparition de la tache correspondant à la 20-cétone libre. Le cétal apparaît plus polaire. On ajoute alors du bicarbonate de sodium solide à la solution qui est extraite à l'éther. Après lavage à l'eau, addition d'une trace de pyridine et séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation de solvant laisse un résidu huileux

$$F = 219-220^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 13^{\circ}5 \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

Analyse pour $C_{23}H_{35}O_5N_3$

	calculé %	trouvé %	
C	63,72	60,86	62,49
H	8,14	8,14	8,10
N	9,69	9,54	9,10
OO	18,45	21,35	

I.R. 3430 cm^{-1} (OH) 2120 cm^{-1} (N_3)
 1690 cm^{-1} (C = O) 1105 cm^{-1} , 1068 cm^{-1} , 1039 cm^{-1} (C-O-)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,14 (C_{18}) 8,87 (C_{19}) 8,39 (C_{21})
 5,97 (éthylènedioxy)

ACETYLATION DE XXX (XXXI)

a) 100 mg de XXX sont soumis à l'acétylation habituelle dans 5 ml de pyridine et à 2 ml d'anhydride acétique. Après une nuit, on ajoute quelques gouttes de méthanol, et on évapore à sec sous vide. Une filtration sur alumine permet de récupérer un produit cristallisé :

$$F = 190-191^{\circ}$$

I.R. 3480 cm^{-1} (OH) 2110 cm^{-1} (N_3)
 1720 cm^{-1} (cétone) 1270 cm^{-1} (acétate)
 1075 cm^{-1} , 1028 cm^{-1} (C-O-)

Le spectre correspondant à un ~~mono~~ acétate, on compare ce produit au XXIII :

$$F_{XXIII} = 145-146^{\circ}$$

$$F_{\text{mélange}} = 134-140^{\circ}$$

La chromatographie sur couche mince confirme que ces deux produits ne sont pas identiques.

b) 100 mg de XXX sont soumis à acétylation, de la même façon, mais le mélange réactionnel est porté à 100° pendant trois heures, puis 8 h à la température ambiante.

La bande 3450 cm^{-1} (OH) est toujours présente.

$$[\alpha]_D = + 32^{\circ} \quad (c = 1, \text{chloroforme})$$

$$[\alpha]_D = + 40^{\circ} \quad (c = 1, \text{dichlorométhane})$$

Analyse pour $C_{25}H_{37}O_6N_3$

	calculé %	trouvé %
C	63,13	62,92
H	7,84	8,05
N	8,84	8,23
O	20,19	19,80

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,14 (C_{18})	8,86 (C_{19})	8,38 (C_{21})
7,99 (acétate)	5,97 (éthylènedioxy)	
5,30 (3 p H)		

HYDROLYSE DE XXX

80 mg de XXX sont dissous dans 20 ml d'acétone. On ajoute deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré, et on porte à ébullition pendant 1 h. Par évaporation à sec, dilution dans le benzène, filtration sur silicagel, on obtient un produit cristallisé :

$$F = 192-193^{\circ}$$

I.R.	3500 cm^{-1} (OH)	2110 cm^{-1} (H_3)
	1720 cm^{-1} (C = O)	1250 cm^{-1} (acétate)
	1705 cm^{-1} (C = O)	

REDUCTION DE XXX (XXXII)

500 mg de XXX sont dissous dans 40 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir ajouté 200 mg de platine Adams, on soumet à l'hydrogénation sous la pression atmosphérique pendant 8 h, avec agitation. Au bout de ce temps la bande azide dans l'infrarouge a totalement disparue. Après filtration sur cellite, l'évaporation du solvant laisse un résidu huileux, non cristallisable. Cette huile est soumise à l'action du chlorure de benzoyle dans la pyridine. Après 8 h de contact, on évapore à sec, filtre sur une petite colonne d'alumine. Le produit huileux obtenu résiste à toute tentative de cristallisation. Une chromatographie sur couche mince montre la présence de 8 produits différents:

ESSAIS D'OUVERTURE DE L'OXEPOXYDE XIV PAR DES AMINES CYCLIQUESESSAI D'OUVERTURE PAR LA MORPHOLINE (XXXIII)

a) On agite pendant 16 h à $130-135^{\circ}$, un mélange de 500 mg

de XIV, 0,2 g de phénol redistillé, 4 ml de morpholine. Après distillation sous vide de la morpholine en excès, on reprend par du dichlorométhane, lave à la soude à 3 % et à l'eau, sèche sur carbonate de sodium. L'évaporation du solvant laisse 550 mg d'un résidu huileux qui est chromatographié sur 20 g de silicagel désactivé avec 5 % d'eau. Par ébullition à l'acétate d'éthyle pur, on isole 350 mg de produit incolore, recristallisant dans l'acétate d'éthyle.

$$F = 195-196^{\circ}$$

Après lavage à l'éther, et trois recristallisations dans le dichlorométhane, on obtient un produit cristallisé en lamelles, chromatographiquement pur.

$$F = 203-206^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 21^{\circ} \quad (c = 1, \text{méthanol})$$

Analyse pour $C_{25}H_{39}NO_5$

	calculé %	trouvé %
C	69,25	70,06
H	9,07	8,90
O	3,23	3,43
N	18,45	18,22

I.R.	3390 cm^{-1} (OH)	2835 cm^{-1} (CH_2 morpholine)
	1705 cm^{-1} (11,20 cétone)	1110 cm^{-1} (C-O-C)
	1075 cm^{-1} , 1003 cm^{-1} (C-O-)	
	874 cm^{-1} (C-O-)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,99 (C_{18})	8,84 (C_{19})	6,35	} (morpholine)
7,58 (C_{12})	7,33	6,18	
	7,14	5,89	

ACETYLATION DE XXXIII (XXXIV)

180 mg de XXXIII sont acétylés dans 3 ml de pyridine avec 2 ml d'anhydride acétique pendant 12 h. Après avoir ajouté quelques gouttes de méthanol, on évapore à sec sous vide; le résidu est repris par un peu de méthanol et précipité sur de la glace pilée et du bicarbonate de sodium. Après filtration, le précipité est lavé à l'eau. En le chromatographiant sur une colonne de 15 g de silicagel, par élution avec le mélange benzène-acétate d'éthyle 80/20 on peut isoler une huile incolore rebelle à toute cristallisation. Une seconde chromatographie sur silicagel, donne par élution avec le même solvant, 130 mg d'un produit cristallisant par addition d'un peu d'éther.

$$F = 172-175^{\circ}$$

Par recristallisation dans l'éther-hexane, on obtient un produit

$$F = 117-178^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 36^{\circ} \quad (c = 1, \text{méthanol})$$

Analyse pour $C_{27}H_{41}O_6N$

	calculé %	trouvé %
C	68,18	68,32
H	8,69	8,32
N	2,95	3,02

I.R.	3480 cm^{-1} (OH)	1735 cm^{-1} (ester)	1720 cm^{-1} (cétone)
	1250 cm^{-1} (acétate)	1120 cm^{-1} (C-O-C)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,97 (C_{18})	8,82 (C_{19})	8,60 (C_{17a})
7,97 (acétate)	7,50 (C_{12})	7,23 doublet (morpholine)
6,26 triplet (morpholine)		

b) Autre essai d'ouverture par la morpholine

600 mg de XIV sont mis à reflux dans l'éthylèneglycol redistillé, avec 3 ml de morpholine. Au bout de 12 h, une chromatographie en couche mince indique qu'il ne reste plus de produit de départ. La solution est extraite au dichlorométhane, lavée à l'eau six fois. Après séchage sur sulfate et évaporation du solvant, on obtient un résidu huileux, incristallisable. Une chromatographie en couche mince indique la présence d'un mélange. Avant d'essayer de le purifier, ce résidu est soumis à l'acétylation habituelle ce qui laisse 630 mg d'une huile brute que l'on chromatographie sur 60 g de silicagel.

Par élution au mélange benzène-acétate d'éthyle 90/10, on obtient 34 mg d'un produit cristallisé.

$$F = 165-167^{\circ}$$

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,93 (C ₁₈)	8,81 (C ₁₉)	8,22
7,98 (acétate)	7,74	7,41 (C ₁₂)
5,26 (3 β H) - absence de morpholine		

Par élution au mélange benzène-acétate d'éthyle 80/20, on isole 23 mg d'un produit cristallisé : F = 177-179°.

I.R.	1740 cm ⁻¹ (acétate)	1715 cm ⁻¹ (11-20 cétone)
	1687 cm ⁻¹ , 1619 cm ⁻¹ , 1600 cm ⁻¹	
	1250 cm ⁻¹ (acétate)	1120 cm ⁻¹ (C- θ -C)
	876 cm ⁻¹ (C-O-C)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

8,90 (C ₁₈)	8,80 (C ₁₉)	7,98 - 7,96 (acétate)
7,26 doublet (morpholine)	6,14 triplet (morpholine)	
5,36 (3 β H)		

ESSAIS D'OUVERTURE DE XIV PAR LA PIPERIDINE

a) 300 mg de XIV sont dissous dans 4 ml de pipéridine avec une trace d'eau. L'ensemble est placé en tube scellé pendant 16 h à 135°. Après ouverture du tube, la pipéridine en excès est chassé sous vide. Le résidu, repris par le dichlorométhane, est lavé à l'eau six fois puis séché sur carbonate de sodium. Par évaporation du solvant, on récupère un produit huileux, non cristallisable. Le mélange benzène-acétate d'éthyle 80/20 permet d'éluer, en chromatographiant sur 25 g de silicagel, un produit cristallisé : F = 210-240°.

Analyse : absence d'azote

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,01 (C ₁₈)	8,82 (C ₁₈)	8,17
-------------------------	-------------------------	------

La chromatographie sur couche mince montre que l'on est en présence du produit de départ.

b) un deuxième essai est effectué sur 1 g de XIV dans 15 ml de pipéridine avec addition de quelques gouttes d'eau. Après traitement identique, une chromatographie en couche mince montre la disparition du produit de départ, et l'apparition de cinq autres taches.

Une chromatographie de 1 g de produit brut est effectuée sur 50 g de silicagel. Après une étude des différentes fractions par chro-

matographie sur couche mince, on réunit les fractions les plus polaires (740 mg) qui sont reacétylées selon la méthode habituelle : le résidu ainsi obtenu est chromatographié une nouvelle fois. On réunit de nouveau les fractions (230 mg) donnant en chromatographie sur couche mince une migration semblable. Une ultime chromatographie sur 20 g de silicagel permet enfin d'obtenir 50 mg d'un produit cristallisé, mais impur.

$$F = 177-183^{\circ}$$

Analyse pour $C_{23}H_{43}NO_5$

	calculé %	trouvé %
N	2,96	1,81
I.R. 2810 cm^{-1} (CH_2)	1740 cm^{-1} (carbonyles)	
1250 cm^{-1} (ester)	1072 cm^{-1} , 1021 cm^{-1} (C - O)	

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,22 (C_{18})	8,85 (C_{19})
7,99 (acétate)	7,85 (C_{21})

3 α -ACETOXY-20 β -HYDROXY-PREGNANE-16-ENE-11-ONE (XXXV)

1 g de III sont dissous dans 150 ml de méthanol à 0°. On ajoute 1 g de borohydrure de sodium et l'ensemble est abandonné pendant 90 min. Enfin de réaction on ajuste à pH 7 par quelques gouttes d'acide acétique. La solution est évaporée à sec, et le résidu, extrait au benzène chaud. Une première cristallisation dans l'éther donne :
 $F = 172-180^{\circ}$.

Après cinq recristallisations, on obtient 0,740 g d'un produit chromatographiquement pur. $F = 195^{\circ}5-196^{\circ}$.

Analyse pour $C_{23}H_{34}O_4$

	calculé %	trouvé %
C	73,76	73,17
H	9,15	9,22
O	17,09	17,33

I.R.	3450 cm^{-1} (OH)	1735 cm^{-1} (acétate)
	1685 cm^{-1} (11-cétone)	1240 cm^{-1} (acétate)
	1025 cm^{-1} (C-O-)	

3 α -20 β -DIACETOXY-PREGNANE-16-ENE-11-ONE (XXXVI)

500 mg de XXXV sont acétylés dans 5 ml de pyridine avec 2,5 ml d'anhydride acétique. Après 12 h, on isole de la façon habituelle une huile non cristallisable que l'on chromatographie deux fois sur 20 g d'alumine Woelm. Par élution au benzène pur, on obtient finalement 0,426 g de produit cristallisé :

$$F = 128-134^{\circ}$$

Après cinq recristallisations dans l'éther, on a :

$$F = 158^{\circ}5 - 159^{\circ}5$$

$$[\alpha]_D = + 68^{\circ}4 \quad (c = 1, \text{ chloroforme})$$

L'analyse montre que ce diacétate cristallisé avec une molécule d'éther.

Analyse pour $C_{25}H_{36}O_5$, $C_4H_{10}O$

	calculé %	trouvé %
C	70,98	70,91
H	9,45	9,27
O	19,56	19,58

I.R. 1740 cm^{-1} (acétate) 1710 cm^{-1} (11 cétone)
 1240 cm^{-1} (acétate) 1074 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} (C-O-)

R.M.N. dans le deutérochloroforme

9,42 (C_{18}) 8,88 (C_{19})

ESSAI D'OBTENTION DU 3 α -ACETOXY-20-ETHYDENE-DIOXY-PREGNANE-16-ENE

11-ONE (XXXVII)

a) 1 g de III sont dissous dans 27 ml d'éthylène glycol redistillé avec 40 mg d'acide paratoluène sulfonique. On porte à 95° sous atmosphère d'azote pendant 4 h. Le mélange est ensuite versé dans 200 ml d'eau saturée de bicarbonate de sodium. Après extraction à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium en présence d'une trace de pyridine. On obtient après évaporation une huile non cristallisée.

I.R. 1660 cm^{-1} (cétone conjuguée)
 1585 cm^{-1} (double liaison conjuguée)

b) 1 g de III sont dissous dans 50 ml de benzène. Après addition de 2 ml d'éthylène glycol, 0,1 ml d'acide perchlorique à 65 %, on chauffe 5 h en distillant l'azéotrope benzène-eau, et en le recueillant dans un séparateur d'eau. La solution est diluée avec du benzène, lavée au bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage et évaporation, on obtient un résidu non cristallisable.

I.R. 1660 cm^{-1} (cétone conjuguée)
 1515 cm^{-1} (double liaison conjuguée)

c) 1 g de III sont dissous dans 50 ml de benzène comme précédemment. On ajoute 1 ml d'acide perchlorique et 20 ml de glycol éthylique. Après ébullition et agitation pendant 24 h, l'extraction comme

plus haut, donne une mousse non cristallisable. Celle-ci est chromatographiée sur 30 g d'alumine Woelm et un mélange benzène-éther 50/50 permet d'éluer 80 mg d'un produit toujours incristallisable.

U.V. (alcool) disparition de l'absorption à 235 mμ

I.R. 1740 cm^{-1} (acétate) 1705 cm^{-1} (cétone)
 1240 cm^{-1} (acétate) 1042 cm^{-1} , 1026 cm^{-1} (C-O-)
 disparition des bandes 1660 cm^{-1} et 1585 cm^{-1}

d) 500 mg de III sont dissous dans 10 ml de butanone-éthylènecétal avec 100 mg d'acide p-toluène sulfonique. Après 18 h de chauffage à 95°, on distille la butanone restante. Le résidu, repris par la glace pilée est extrait au benzène. Après lavage en présence de pyridine, on obtient une huile incristallisable.

I.R. 1660 cm^{-1} (cétone conjuguée)
 1585 cm^{-1} (double liaison conjuguée)

ACTION DE L'HYDRAZINE SUR LE 3-ACETOXY-PREGNANE-16-ENE-11,20 DIONE (XXXVIII)

a) 1 g de III est dissous dans 50 ml d'éthanol à 99 % auquel on ajoute 5 ml d'hydrazine hydratée à 95 %. Après un chauffage de 5 h, au bain-marie, on évapore le solvant sous vide, reprend par l'eau et filtre le précipité. Les essais de cristallisation s'avèrent infructueux. Le résidu huileux est alors acétylé dans la pyridine de façon habituelle. Après extraction, on récupère 1 g de produit non cristallisé que l'on chromatographie sur 70 g de silicagel. Par élution au mélange benzène-acétate d'éthyle 70/30, on obtient une huile dont le spectre I.R. montre la disparition de la bande à 1585 cm^{-1} , mais la présence d'une bande forte à 1660 cm^{-1} .

b) 1 g de III est dissous dans 50 ml de dioxanne, auquel on ajoute 5 ml d'hydrazine hydratée. Après chauffage 8 h dans les mêmes conditions, on évapore à sec sous vide. Le spectre du produit huileux obtenu montre la disparition des bandes à 1665 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} et l'apparition d'une bande à 1630 cm^{-1} .

c) 1 g de III est dissous dans 10 ml d'hydrazine hydratée à 85 %. On chauffe 45 min à 100° , avec agitation, puis on laisse à reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement, la solution est reprise par de l'eau : on sépare un produit insoluble dans l'eau, qui après avoir été séché, donne un spectre I.R., montrant une forte absorption à 1610 cm^{-1} ;

I.R. 3390 cm^{-1} , 3340 cm^{-1} , 3300 cm^{-1}
 1700 cm^{-1} (cétone) 1618 cm^{-1}
 1070 cm^{-1} , 1036 cm^{-1} (C-O-)

La phase aqueuse est évaporée à sec sous vide. Après lavage du résidu au benzène, on obtient un produit semi-cristallisé qui résiste à tout effort de recristallisation :

$$F = 125-135^\circ$$

Ce produit est soluble dans le méthanol et l'éthanol, et totalement insoluble dans le benzène, dichlorométhane, éther, acétate d'éthyle. La chromatographie sur couche mince, montre la présence d'un mélange complexe de produits. Une chromatographie sur 30 g de silicagel désactivé avec 3 % d'eau (V/V) donne par élution au mélange acétate d'éthyle-acétone 80/20, une huile incristallisable.

I.R. 1700 cm^{-1} (cétone) 1635 cm^{-1} (N-H)
 1080 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} (C-O-)

C O N C L U S I O N

Le travail que nous venons d'exposer constitue les premières approches vers une synthèse générale de progestatifs et éventuellement de corticoïdes possédant en position 17 α une fonction amine primaire.

Nous avons pu rendre compte des difficultés que nous avons rencontrées au cours des différentes étapes des synthèses décrites, inhérentes aux deux conditions à remplir. En effet, à cause des particularités structurales de la région de la molécule stéroïde à laquelle se rapporte nos efforts d'introduction de groupements nouveaux, à chaque pas il y a lieu d'envisager non seulement des modifications profondes comme le réarrangement D homo mais également des épimérisations et par conséquent des changements de configuration compromettant le but atteint.

C'est ainsi que dans un premier chapitre, nous avons pu montrer que si l'azidolyse du 16 α 17 α époxyde a lieu selon les prévisions, celle de l'isomère β est accompagnée d'une épimérisation en position 16 dont la conséquence est l'obtention d'un azido-alcool de configuration cis, bien que l'ouverture proprement dite de l'époxyde obéisse aux règles de Fürst-Plattner.

De plus, nous avons montré que même lorsque la 20-cétone responsable de ce qui précède se trouve protégée, on est en face de nouvelles complications provenant du changement du point de l'attaque de l'époxyde qui a lieu dans ce cas sur le carbone 16. L'azido-alcool qui

en résulte sera donc de la série 17 α pregnane ne pouvant pas convenir pour la poursuite de la synthèse.

L'obtention des amino-alcools dérivant des azido-alcools nous a obligé à faire face à des difficultés préparatives à cause de la complexité de la réaction, due à la participation à la fonction carbonyle en 20, participation que la nature des produits ne nous a pas permis de démontrer sur le plan chimique. A ce stade également le blocage de la 20-cétone s'est avéré essentiel.

Dans un deuxième chapitre l'ouverture de l' α époxyde par des bases cycliques s'est révélée aussi comme étant très susceptible à de faibles variations dans les conditions expérimentales. Soit elle a lieu avec un rendement très faible donnant un produit normal, soit dans des conditions légèrement différentes, elle donne naissance à des produits structuralement très modifiés.

Nous avons donc présenté quelques réactions d'azidolyse et d'aminolyse des dérivés 16,17 époxydes α et β de la série de la 3 α hydroxy 5 β pregnane-11,20 dione. L'étude de la structure stéréochimique nous a amené à rassembler un grand nombre de spectres de R.M.N. qui par ailleurs nous semblent posséder une certaine valeur par leur contribution aux règles d'additivité concernant l'influence des substitutions en position 16 et 17 sur les groupements méthyles en C₁₈ et C₂₁. Ce sujet constitue le troisième chapitre de ce travail.

DEUXIEME THESE

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

Le Recteur de l'Académie
de Montpellier

VU et approuvé

Montpellier, le

Le Doyen de la Faculté
des Sciences

B. CHARLES

